THÈSE présentée

pour l'obtention

du titre

de DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ

de PARIS

(mention Sciences)

à

l'UNIVERSITÉ de PARIS VI

par M. Elie PRUDHOMMEAUX

Sujet de la Thèse :

SYNTHÈSES DE NOUVELLES BENZYL-ISOQUINOLÉINES, ANALOGUES STRUCTURAUX DE LA PAPAVÉRINE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE ET L'ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE.

soutenue le 24 Septembre 1973 devant la Commission composée de :

M. J. RIGAUDY	Président
M. C. COMBET-FARNOUX,	examinateur
M. P. RUMPF	examinateur
M. C. VIEL	invité

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0038

THÈSE présentée

pour l'obtention

du titre

de DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ

de PARIS

(mention Sciences)

à

l'UNIVERSITÉ de PARIS VI

par M. Elie PRUDHOMMEAUX

Sujet de la Thèse :

SYNTHÈSES DE NOUVELLES BENZYL-ISOQUINOLÉINES, ANALOGUES STRUCTURAUX DE LA PAPAVÉRINE.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE ET L'ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE.

soutenue le 24 Septembre 1973 devant la Commission composée de :

M. J. RIGAUDY	Président
M. C. COMBET-FARNOUX,	examinateur
M. P. RUMPF	examinateur
M. C. VIEL	invité

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été réalisé au Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée (C.E.R.C.O.A.) du C.N.R.S. dirigé par Monsieur le Professeur P. RUMPF, Directeur de Recherches au C.N.R.S.

Je le remercie très sincérement pour l'intérêt bienveillant qu'il a porté à mon travail.

Le sujet de cette thèse m'a été proposé par Monsieur C. VIEL, Maître de Recherches au C.N.R.S., Chargé de cours à la Faculté de Pharmacie de Tours. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir guidé dans mon travail et m'avoir prodigué de nombreux conseils.

Je remercie Messieurs les Professeurs J. RIGAUDY et C. COMBET-FARNOUX qui ont bien voulu accepter de juger mon travail.

Je remercie Monsieur le Professeur J. BELIVEAU de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal qui m'a permis de continuer mes recherches personnelles à temps partiel dans son laboratoire lors de mon séjour de coopération militaire.

Je remercie Madame le Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN, Mademoiselle G. ERNOUF, Monsieur le Docteur DELBARRE pour l'étude pharmacologique de mes composés.

Je remercie Madame C. IZARD, Messieurs G. REDEUILH et J.C. DORE et tous mes autres camarades de laboratoire pour l'aide qu'ils m'ont apportée et la sympathie qu'ils m'ont témoignée.

Je remercie Mademoiselle M.F. POULLET pour la dactylographie de ce texte ainsi que Mademoiselle S. LEENHARDT.

Je remercie Mesdames LE GOFF et DESMOUCEAUX pour leur gentillesse, leur compétence et leur célérité quant à la réalisation matérielle de ce texte.

TABLE DES MATIERES

pages

CHAPITRE I

- Recherches antérieures 1

CHAPITRE II

- Structure et activité 9

CHAPITRE III

- Synthèses des composés utilisés 18

I. Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléines substituées .. 18

II. Diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 23

III. Diméthoxy-6,7 benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 24

IV. Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 26

V. Diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléines 30

CHAPITRE IV

- Etude pharmacologique 36

CHAPITRE V

- Résultats pharmacologiques 43
- Relations "Structure-Activité" et conclusions ... 46

BIBLIOGRAPHIE 54

CHAPITRE VI

- Partie expérimentale 59
- Références 102

ERRATUM 104

- Chapitre I -

RECHERCHES ANTERIEURES

Avant de situer et d'exposer nos recherches personnelles, il nous parait opportun, pour une bonne compréhension de ce texte, de rappeler brièvement les recherches antérieures dans le domaine des composés analogues à la papavérine.

La papavérine 1, une des nombreux alcaloïdes isoquinoléiques de l'opium, a été isolée par MERCK (1). Sa structure a été déterminée par GOLDSCHMIEDT (2) : c'est la diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-1 isoquinoléine.

Du point de vue pharmacologique, la papavérine excerce une action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins. Elle est très largement utilisée contre les spasmes des muscles lisses en général, et plus particulièrement encore contre les spasmes cérébraux, coronariens et mésentériques (3a, 4).

Etant spasmolytique, elle supprime la douleur qui accompagne les spasmes et par là-même, manifeste un effet antalgique, bien qu'elle ne soit pas considérée comme un analgésique.

L'importance du marché thérapeutique de la papavérine et le fait que cet alcaloïde possède une structure simple ont incité de nombreux chercheurs à entreprendre la synthèse d'analogues structuraux différant peu de l'alcaloïde.

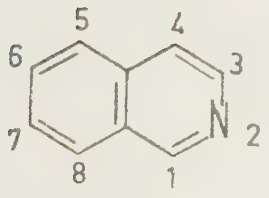
1 - REMPLACEMENT TOTAL OU PARTIEL DES METHOXYLES par divers substituants, en particulier par d'autres ethers de phénols ou des halogénes.

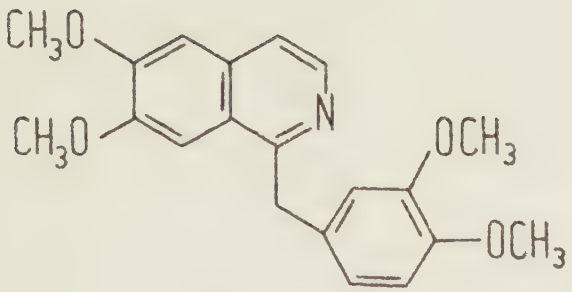
Ces structures sont les plus proches de celle de la molécule prise comme modèle. Il convient de signaler, en premier lieu, certains isomères de l'alcaloïde résultant d'un déplacement des méthoxyles à l'intérieur de la molécule, parmi lesquels la (diméthoxy-2',3' benzyl)-1 diméthoxy-5,6 isoquinoléine, ainsi que la dihydro-3,4 isoquinoléine correspondante, manifestent une activité supérieure à celle de la papavérine (5, 6).

HANNA et SHUTT (7) ont réalisé la synthèse d'une soixantaine de composés analogues de la papavérine. Ce sont, pour la plupart, des benzyl-1 isoquinoléines alkoxylées en position 6 ou dialkoxylées en 5 et 6(*). Certains de ces dérivés se caractérisent en outre par le remplacement des deux méthoxyles fixés sur le groupement benzyle de la papavérine par diverses fonctions éther de phénol. On a testé leurs effets vasodilatateurs coronariens. Ils ont manifesté des activités comparables à celle de l'alcaloïde, celles des composés dialkoxylés sur l'homocycle isoquinoléique étant plus intenses que celles des composés analogues monoalkoxylés (7).

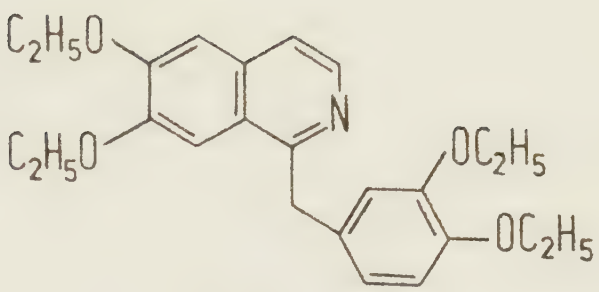
Parmi les dérivés de ce type, la perparine 2 résulte du remplacement des quatre méthoxyles de la papavérine par quatre éthoxyles. Cette modification de structure lui confère une activité antispasmodique trois fois plus forte que celle de la papavérine (3b) et une toxicité deux à trois fois plus faible (3b).

L'eupavérine 3, moins proche de la molécule modèle, a un méthyle en position 3 et deux groupements méthylène dioxyles à la place des méthoxyles. Ce dérivé est moins actif que la perparine, mais l'est plus que la papavérine (3c).

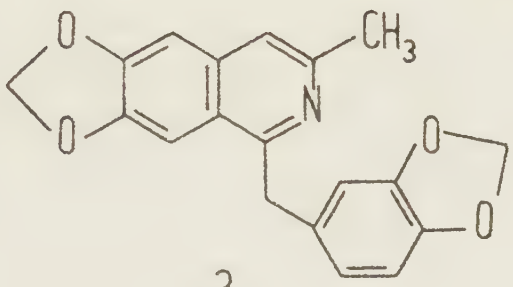




1



2



3

D'autre part, parmi les dérivés benzylés de l'isoquinoléine diméthoxylée ou non, des dérivés bromés ont été synthétisés (8, 9) dans le but de déterminer leur toxicité ainsi que leurs propriétés spasmolytiques et anesthésiques locales (10, 11, 12, 13). C'est ainsi que QUEVAULLIER et CHOIX rapportent l'activité des composés bromés analogues à la papavérine et à la perparine. Par exemple, la (bromo-2' diméthoxy-4',5') benzyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine est plus active et moins toxique que la papavérine ou que son analogue tétraéthoxylé, la perparine.

Il est à remarquer également que le remplacement d'un méthoxyle de la partie benzylique de la molécule de dihydro-3,4 papavérine par un chlore renforce les actions antispasmodiques. Il en est de même pour les composés analogues chlorobenzylés, chlorophénylés, chlorophénoxyméthylés (14, 15), chloro-méthoxy-benzylés et -phénéthylés en position 1 (16). Cette activité antispasmodique est même compatible avec l'absence complète de fonctions éther phénolique (17, 18).

2 - HYDROGENATION PLUS OU MOINS POUSSEE DE L'HETEROCYCLE : DI- ET TETRA-HYDRO-ISOQUINOLEINES.

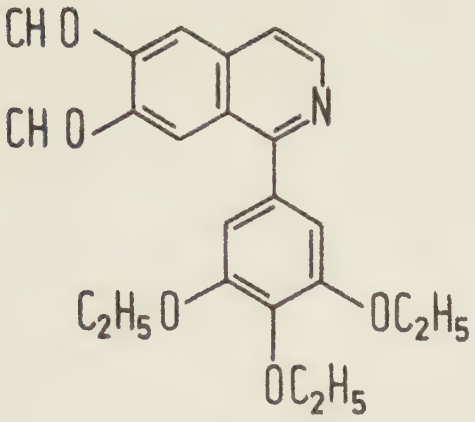
Les dérivés dihydrogénés de la papavérine et ceux des composés analogues, phénylés, benzylés ou phénéthylés en position 1 présentent une activité antispasmodique comparable à celle de la papavérine (14, 15, 19, 20). Toutefois, parmi ceux qui ont été étudiés dans notre laboratoire, la diméthoxy-6,7 (para-nitrobenzyl)-1 dihydro-3,4 isoquinoléine est dépourvue d'activité jusqu'à 5.10^{-6} g/l (14).

L'hydrogénation totale de l'hétérocycle azoté qui entraîne le gauchissement de la molécule, modifie sensiblement l'intensité de l'action spasmolytique. C'est ainsi que UEDA et coll. (21) notent que la réduction totale de l'hétérocycle de dérivés isoquinoléiques benzylés en position -1 provoque une baisse appréciable de l'effet de relaxation des muscles lisses. De même, DORME, RUMPF et VIEL (14) puis MUNAVALLI, BHAT et VIEL (16) ont également noté une activité spasmolytique moins forte, mais pas nulle, des benzyl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléines. Une exception est toutefois à signaler : la diméthoxy-6,7 (orthochlorobenzyl)-1 tétrahydroisoquinoléine n'exerce aucune action spasmolytique jusqu'à 5.10^{-6} g/l (14).

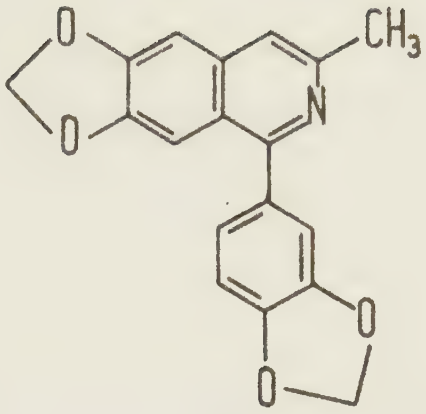
D'autre part, et en régle générale, la toxicité de la molécule est augmentée (17, 18).

3 - SUPPRESSION DU METHYLENE DU GROUPE BENZYLE.

Cela conduit à d'excellents succédanés tels que l'octavérine 4 ou la neupavérine 5 qui présentent une activité spasmolytique comparable à celle de l'eupavérine 3 et une moindre toxicité (20).



4



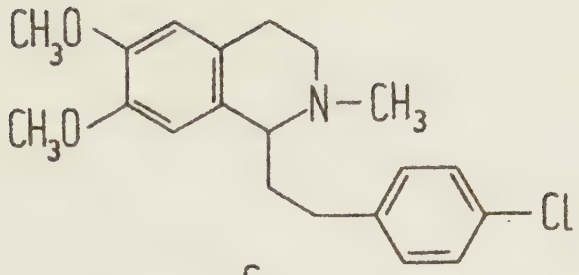
5

On a synthétisé diverses autres phényl-1 di- et tétra-hydro-isoquinoléines diméthoxylées en 6 et 7 et substituées ou non sur le noyau aromatique extra nucléaire (14). Là encore, l'activité antispasmodique est conservée, les dérivés ortho et para chlorés étant les plus actifs et les moins toxiques (14).

4 - ALLONGEMENT DE LA CHAINE METHYLENIQUE CENTRALE.

L'étude pharmacologique de diméthoxy-6,7 méthyl-2 phénéthyl-1 tétrahydroisoquinoléines substituées a permis de mettre en évidence des propriétés analgésiques centrales à côté de la très classique activité antispasmodique (22, 23).

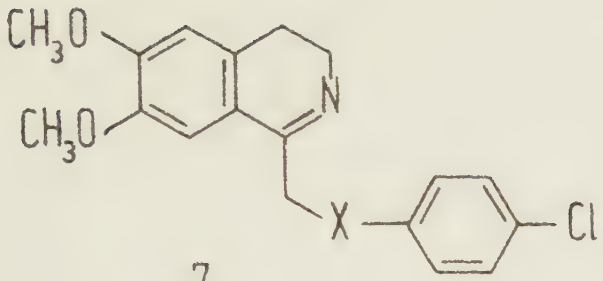
C'est l'isomère para-chlorophénéthylé (méthopholine 6) qui s'avère le plus actif. Si, dans cette série, le pouvoir antispasmodique se retrouve avec une égale intensité pour le racémique et pour chacun des deux antipodes, en revanche, seul l'isomère lévogyre présente une activité analgésique élevée. Cela nécessite obligatoirement le dédoublement du racémique obtenu lors de la synthèse (22, 23).



6

Parmi les composés analogues se rapprochant à la fois de la méthopholine et de la papavérine, les diméthoxy-6,7 (chloro-méthoxy-phénéthyl)-1 dihydro-3,4 et tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines ne présentent qu'une action antispasmodique à l'exclusion de toute activité analgésique (16). Pour le bromhydrate de la base tétrahydrogénée dont le groupement phénéthyle porte un méthoxyle en -2 et un chlore en -5, on constate par ailleurs une activité anesthésique locale supérieure à celle de la butelline (para-aminobenzoate de N-dibutylamino-3 propyle-1) (16).

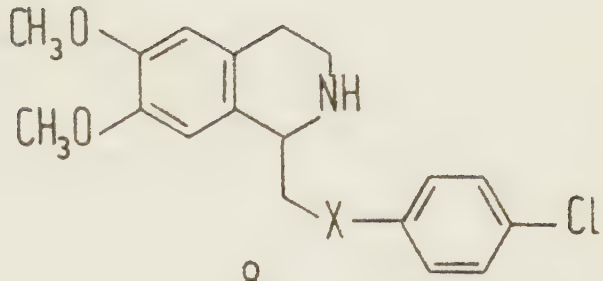
Dans ces séries, le remplacement d'un méthylène de la chaîne centrale par un atome isoélectronique, tel que le soufre ou l'oxygène ou encore par un groupement $-SO_2-$ supprime toute activité analgésique centrale et ne renforce nullement l'action antispasmodique observée pour la méthopholine (15). Il est à noter toutefois que les chloro-4 phénoxyméthyl di- et tétra-hydroisoquinoléines 7a et 8a présentent une action analgésique de type aspirine. De plus, la plupart de ces dérivés possèdent un pouvoir anesthésique local par injection et par infiltration. Parmi ceux-ci, la chloro-4 phénylmercaptométhyltétrahydroisoquinoléine 8b est beaucoup plus active que la butelline (15).



7

a - X = O

b - X = S



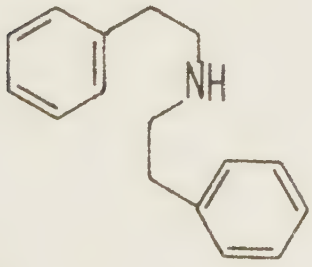
8

a - X = O

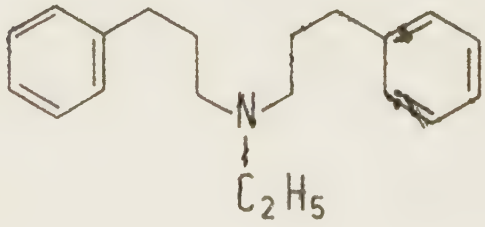
b - X = S

5 - OUVERTURE DE L'HETEROCYCLE AZOTE CONDUISANT A DES COMPOSES A CYCLE POTENTIEL.

Parmi ceux-ci, la bis-(phényl-2 éthyl) amine 9 peut être considérée comme résultant d'une coupure au niveau de l'hétérocycle isoquinoléique de la papavérine. Son activité antispasmodique a été à l'origine de nombreux travaux parmi lesquels il convient de citer ceux de KULZ et ROSENMUND (24) effectués sur des composés possédant des chaînes hydrocarbonées plus ou moins longues. C'est ainsi que la meilleure activité thérapeutique a été manifestée par la bis-(phénol-3 propyl) éthylamine 10, spasmavérine ou sestron (25).



9



10

En conclusion, cette analyse bibliographique des composés benzylés, phénylés et phénéthylés met en évidence les faits suivants :

1) L'activité spasmolytique des dérivés dialkoxylés sur l'homocycle isoquinoléique est plus importante que celle des dérivés monoalkoxylés ou non alkoxylés. D'autre part, la fixation d'un chlore sur le noyau aromatique relié à l'ensemble hétérocyclique est favorable : elle renforce le pouvoir antispasmodique et diminue la toxicité. Du point de vue de l'anesthésie locale et l'analgésie antipyrétique, l'activité est sensiblement la même que pour la papavérine.

2) Les dérivés dihydrogénés de l'isoquinoléine sont, le plus souvent, en tant qu'antispasmodiques comparables à la papavérine et un peu plus actifs que les dérivés tétrahydrogénés.

3) La suppression du méthylène benzylique dans les dérivés phénylés affecte peu l'activité spasmolytique.

4) L'allongement de la chaîne méthylénique centrale conserve les propriétés antispasmodiques de la molécule et renforce les activités anesthésique locale et analgésique.

Par contre, le remplacement d'un méthylène par un atome isoélectronique n'affecte pas les propriétés antispasmodiques, mais supprime toute activité analgésique, tout en conservant une excellente activité anesthésique locale.

- Chapitre II -

STRUCTURE ET ACTIVITE

Les recherches en pharmacologie moléculaire tendent à déterminer et à interpréter les relations existant entre la structure chimique et l'activité pharmacologique d'une substance étrangère à un organisme vivant, en s'efforçant, d'une part, de localiser les sites actifs ou récepteurs de ce composé, et, d'autre part, en déterminant leur structure.

Il est maintenant bien connu qu'une molécule biologiquement active doit, pour manifester ses propriétés, se fixer sélectivement sur un récepteur cellulaire déterminé qui lui est spécifique.

Les connaissances encore très fragmentaires que l'on a de la nature des récepteurs biologiques permettent de les considérer comme formés de séquences de biopolymères (protéines, acides nucléiques, polysaccharides...) localisés au niveau de la membrane cellulaire ou encore à l'intérieur des particules intracellulaires.

La fixation du substrat sur son récepteur a pour conséquence d'en perturber la conformation pour conduire à la formation d'un complexe molécule active + récepteur. Par ailleurs, cela modifie l'équilibre ionique et l'environnement électrique du milieu cellulaire au voisinage immédiat du récepteur.

Par conséquent, le récepteur doit avoir une forme et une taille déterminées ; il doit aussi présenter plusieurs sites réactifs susceptibles de se lier au dérivé actif. On aboutit ainsi à la notion de complémentarité entre le récepteur et son substrat. Cette notion peut être représentée dans un système rigide par

l'image de la clef et de la serrure. Ainsi, par la détermination de la forme de la molécule active, on pourra se faire une idée de la forme du récepteur puisqu'il constitue en quelque sorte, le moule du site de fixation du composé.

La démarche rationnelle consistera par conséquent, à faire subir des variations systématiques à la molécule active, dans le but de tendre vers la structure idéale qui rendra optimale l'interaction avec le récepteur et maximale la réponse pharmacologique.

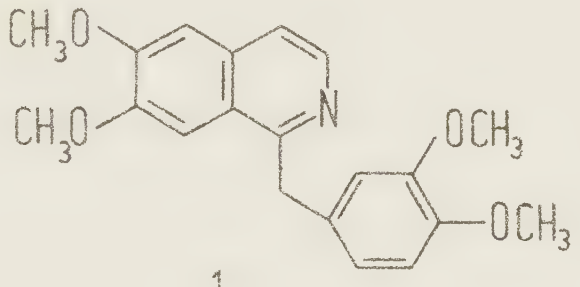
Les difficultés expérimentales rencontrées dans l'étude des récepteurs médicamenteux, tant en ce qui concerne leur localisation que leur isolement, leur purification et la détermination de leur identité, font que peu de données ont été obtenues jusqu'à présent dans ce domaine.

A notre connaissance, trois récepteurs seulement ont été isolés et purifiés au prix de nombreuses difficultés résolues en partie grâce à l'application de la technique dite de la "chromatographie d'affinité". Il s'agit des récepteurs β -adrénergique (83), du type insulinique du foie et des cellules grasses des membranes (84) et acétylcholinique de la torpille (85). Toutes les autres tentatives se sont soldées par des échecs (26) dus aux difficultés rencontrées lors de la séparation du récepteur protéinique et des autres protéines du milieu, par le fait que les liaisons récepteur-agoniste ou récepteur-antagoniste sont rompues durant l'extraction. D'autre part, dans les conditions expérimentales utilisées, la configuration du récepteur est altérée par suite de la rupture des liaisons labiles intervenant dans la mise en place de l'édifice moléculaire (26, 27).

Toutefois, la convergence des méthodes pharmacologiques, biochimiques et chimiques a conduit à des résultats permettant de se faire une idée de la topographie de certains centres récepteurs et d'en donner une image satisfaisante, tenant compte à la fois de la nature des sites actifs et de leur distance, de la configuration de l'ensemble et de la nature des forces de liaisons qui interviennent lors de la fixation du substrat.

C'est ainsi que, bien que non isolés, les récepteurs des analgésiques morphiniques, des anti-inflammatoires, des substances chlolinergiques, adrénergiques, histaminiques, de la sérotonine, des inhibiteurs de la mono-amine oxydase, des tranquillisants phénothiaziques, des diurétiques mercuriques et de certains stéroïdes ont été esquissés, ce qui a permis de préciser nos connaissances dans ce domaine (28).

C'est dans cette direction que nous avons orienté nos recherches, afin de tenter de cerner la géométrie du récepteur propre à la papavérine 1 et aux antispasmodiques de ce type, en modifiant le plus systématiquement possible la structure de la molécule modèle, c'est à dire dans le cadre de l'image classique de la clef et de la serrure, en "ciselant la clef".



1

Influence des substituants

Afin de rendre comparative l'étude des effets des variations de structure, réalisée sur les molécules analogues à l'alcaloïde, que nous nous étions proposé de synthétiser, il était indispensable de fixer tout d'abord le choix des substituants présentssur le noyau aromatique de la partie benzylique de ces molécules. Ces substituants ont été choisis parmi ceux qui avaient conféré la meilleure activité et la moindre toxicité aux dérivés phénylés et benzylés en 1 des diméthoxy-6,7 di- et tétra-hydro-isoquinoléines, précedemment étudiés dans notre laboratoire (5, 15, 14).

C'est ainsi que notre choix s'est porté sur les composés benzylés non substitués et sur leurs dérivés ortho- et para- chlorés ainsi que sur les dérivés diméthoxylés en 3, 4 caractérisés par deux fonctions identiques éther de phénol en même position que dans la papavérine.

En ce qui concerne les substitutions réalisées sur l'homocycle de l'ensemble isoquinoléique, nous avons conservé les deux méthoxyles en 6 et 7, présents dans la molécule de l'alcaloïde pris comme modèle.

Ce choix s'est montré judicieux en ce qui concerne les substituants portés par le groupement benzyle. En effet, à la suite de nos premiers travaux (29), il a été montré (30) que les dérivés fluorés des benzyl-1 et benzyl-4-isoquinoléines di- ou tétra-hydrogénés, ains que ceux de la benzyl-2 tétrahydroisoquinoléine, sont plus toxiques et moins actifs que les composés analogues p-chlorés qui constituent les meilleurs composés dans toutes ces séries (15, 14, 29).

Modifications de la position du groupement benzyle sur l'hétérocycle.

Dans le cadre de notre étude, nous avons, en outre, systématiquement déplacé le groupement benzyle substitué, le fixant en chacune des quatre positions possibles sur l'hétérocycle isoquinoléique diméthoxylé en 6, 7. C'est ainsi que nous avons étudié des séries se rattachant aux benzyl-1, -2, -3, et -4 isoquinoléines.

Hydrogénation plus ou moins poussée de l'hétérocycle.

D'autre part, toujours dans le but de dégager les relations entre la structure et les propriétés "papavériniques", antispasmodiques en particulier, et afin de rationnaliser au maximum cette étude, nous avons essayé de dégager l'incidence de l'hydrogénation partielle ou totale de l'hétérocycle isoquinoléique, comme cela avait été réalisé antérieurement dans notre laboratoire pour les analogues directs de la papavérine phénylés (14), benzylés (14) ou phénéthylés (31) en position 1.

Dans les quatre séries de dérivés isoquinoléiques que nous avions étudiés, seules les benzyl-1, -3 et -4 isoquinoléines se prêtaient à cette étude des effets de l'hydrogénation, nos benzyl-2 isoquinoléines étant des dérivés tétrahydroisoquinoléiques.

Pour ces dernières, nous n'avons pas cherché à comparer les propriétés de leurs dérivés di- et tétra- déshydrogénés à celles des bases dihydroisoquinoléiques et isoquinoléiques des autres séries étudiées. En effet, ces dernières sont des sels d'isoquinoléinium et il est bien connu que les sels d'ammonium quaternaires exercent des actions curarisantes ou ganglioplégiques (4, 32) à l'exclusion de propriétés antispasmodiques, anesthéniques locales ou analgésiques.

Comme pour la série des benzyl-1 isoquinoléines, les dérivés dihydrogénés et tétrahydrogénés des benzyl-3 isoquinoléines ont été testés.

En revanche, cette étude n'a pu être réalisee pour les composés correspondants dérivant des benzyl-4 isoquinoléines, par suite des échecs rencontrés lors de leurs essais de préparation, échecs que nous analyserons dans le chapitre III du présent travail.

N-méthylation des tétrahydroisoquinoléines.

Les benzyl-1 diméthoxyl-6,7 tétrahydroisoquinoléines N-méthylées ont été étudiées dans le double but de savoir si l'activité antispasmodique propre à la papavérine était conservée après hydrogénation et méthylation de l'azote hétérocyclique, et par ailleurs, de connaître l'incidence exercée par la suppression d'un des deux méthylènes de la chaîne extranucléaire de la méthopholine sur les propriétés analgésiques de cette dernière.

Cette recherche trouve sa justification dans le fait que peu d'études pharmacologiques ont été consacrées à la landanosine, N-méthyl tétrahydropapavérine et aux composés les plus voisins.

Deux mémoires seulement traitent, à notre connaissance, des propriétés pharmacodynamiques de cet alcaloïde. C'est ainsi qu'il a été constaté (33, 34) que la landanosine exerce des actions voisines de celles de la papavérine sur le coeur, la respiration et les muscles lisses ; la différence fondamentale réside dans le fait qu'au niveau du système nerveux central et après administration par voie intraveineuse, la première provoque des convulsions, alors que la seconde se comporte comme un anesthésique (33, 34).

Benzyl-1 diméthoxy-6,7 isoquinoléines 11 et dérivés N-méthylés des tétrahydroisoquinoléines correspondantes 12

Afin de compléter les données expérimentales précedemment acquises (14), concernant l'activité pharmacologique d'analogues papavériniques di- et tétrahydrogénés, nous avons étudié la diméthoxy-6, 7 benzyl-1 isoquinoléine et ses isomères ortho ou para-chlorés, et comparé leur activité à celle de la papavérine dont ce sont les plus proches voisins, ainsi qu'à celle des dérivés hydrogénés correspondants.

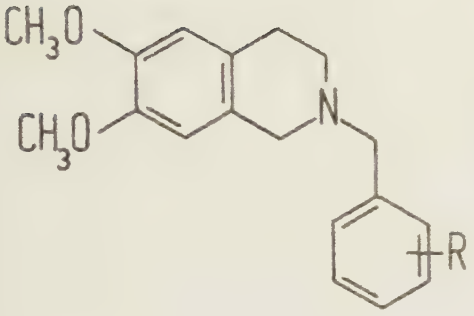
Comme nous l'avons justifié précédemment, les N-méthyl-tétrahydroisoquinoléines correspondantes ont été étudiées afin de savoir si l'activité antispasmodique de la papavérine est conservée après hydrogénation puis N-méthylation, et également pour voir si les propriétés analgésiques de la méthopholine sont respectées dans ces composés dont la chaîne est moins longue.

Benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléines 13, (29)

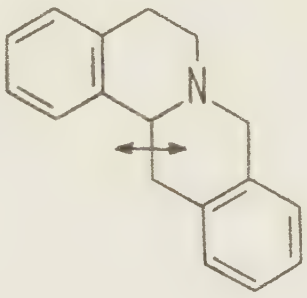
Afin de nous éloigner des molécules précédentes, nous avons envisagé la synthèse des dérivés tétrahydrogénés, benzylés en position 2 de l'hétérocycle azoté.

En construisant les modèles, on remarque aisément que les structures des benzyl-1 tétrahydroisoquinoléines dont les propriétés pharmacologiques sont infiniment voisines de celles de la papavérine (14) et des benzyl-2 tétrahydroquinoléines ne sont pas

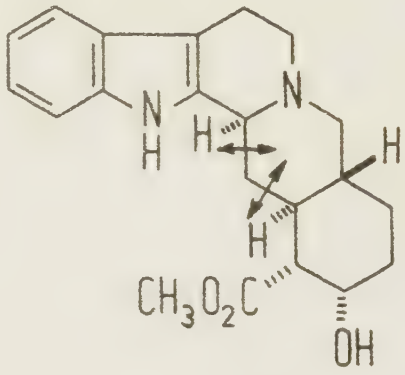
superposables. On doit ainsi s'attendre à la disparition ou à une forte diminution des propriétés "papavériniques", spasmolytiques en particulier. D'autre part, la notion de cycle potentiel conduit à regarder ces composés comme des analogues ouverts de la tétrahydroprotoberbérine 14 ou de la yohimbine 15 (moyennant l'assimilation du cycle tétrahydroisoquinoléique à l'ensemble tétrahydro-β carbolinique de ce dernier alcaloïde et le remplacement de la partie cyclohexanique substituée de la molécule par un noyau aromatique substitué). Il y avait donc lieu de tester leur activité symathicolytique.



13



14

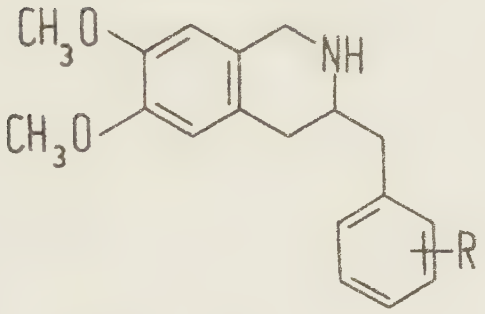


15

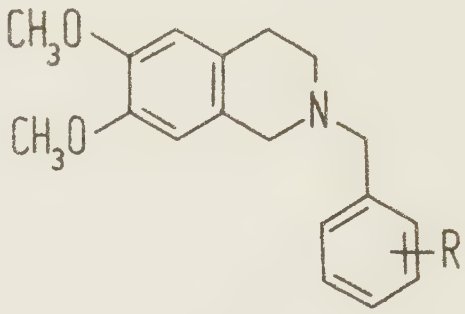
Benzyl-3 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 et tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 16,17

Les molécules de ces composés ne pouvant se superposer sur celles de la papavérine et des benzyl-1 isoquinoléines di- et tétrahydrogénées qui présentent des propriétés tout à fait comparables, on pouvait penser que, dans ce cas, le non respect de la géométrie du substrat rendrait plus difficile sa fixation sur le récepteur et entraînerait une diminution plus ou moins forte de l'activité "papavérinique".

En revanche, les dérivés tétrahydrogénés correspondants peuvent être considérés comme étroitement analogues aux benzyl-2 tétrahydroisoquinoléines. Ils ont en commun un azote et une possibilité de recouvrement parfait des molécules, le groupement benzyle des unes se superposant sur celui des autres, le carbone-3 recouvrant l'azote-2 et réciproquement.



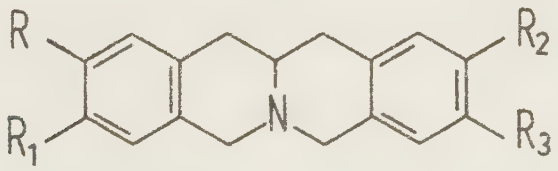
17



13

De plus, ces deux types de molécules sont parfaitement isostères (35, 36) par le méthylène en 3 des benzyl- 2 tétrahydroisoquinoléines et le NH en 2 des benzyl-3 tétrahydroisoquinoléines.

On pourrait encore considérer ces dérivés benzyl-3 tétrahydroisoquinoléiques comme des "analogues à cycle potentiel" de la tétrahydroparabérine 18a ou du composé tout à fait voisin diméthoxylé et méthylènedioxylé 18b (37), mais aucune comparaison utile ne peut être effectuée ; car nous n'avons trouvé aucune publication concernant l'étude pharmacologique de ces deux alcaloïdes.

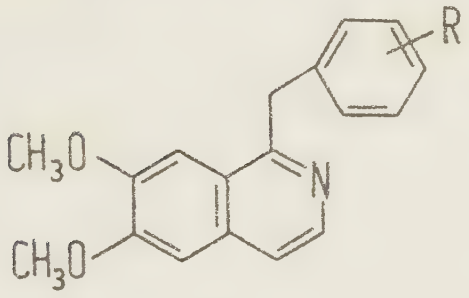


18a : $R = R_1 = R_2 = R_3 = H$

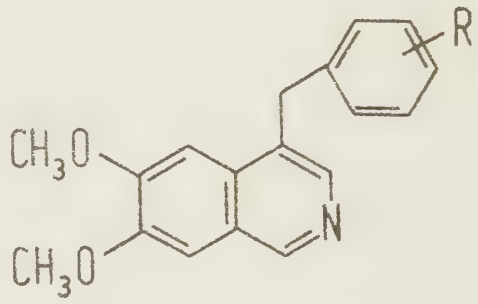
18b : $R = R_1 = -OCH$; R_2 et $R_3 = CH_2$

Benzyl-4 diméthoxy-6,7 isoquinoléines 19 (29)

Si les dérivés benzylés en positions 2 et 3 de l'hétérocycle azoté s'étaient éloignés de la structure modèle de la papavérine, par contre, les benzyl-4 diméthoxy-6,7 isoquinoléines s'en rapprochaient énormément. En effet, lorsque l'on construit les modèles de ces différentes molécules, on s'aperçoit que les benzyl-1 et -4 isoquinoléines présentent des conformations sensiblement identiques. Les molécules se recouvrent respectivement par leur homocycle d'une part, leur groupement benzyle d'autre part, l'azote des premières se trouvant superposé sur le carbone 3 des secondes et réciproquement.



11



19

Ces considérations structurales permettaient d'espérer que les benzyl-4 isoquinoléines présenteraient des effets pharmacodynamiques comparables à ceux de la papavérine.

Contrairement à nos résultats dans la série des benzyl-1 et benzyl-3 isoquinoléines, l'étude des dérivés di- et tétrahydrogénés correspondants n'a pas été réalisée par suite des échecs rencontrés lors des tentatives de préparation de ces dérivés, échecs qui seront analysés dans le troisième chapitre de ce travail.

- Chapitre III -

SYNTHESES DES COMPOSES UTILISES

Ayant réalisé ces synthèses dans un but pharmacologique, nous nous sommes efforcé surtout de sélectionner les meilleurs modes opératoires connus, et éventuellement de les améliorer, afin de réaliser les structures envisagées avec des rendements acceptables.

I - PREPARATION DE DIMETHOXY-6,7 BENZYL-1 ISOQUINOLEINES SUBSTITUEES 11

Ces composés étant les plus proches de la papavérine 1, les voies d'accès indiquées dans la littérature sont nombreuses.

Dans le cadre de notre recherche, nous avons adopté en premier lieu la cyclisation isoquinoléique de BISCHLER et NAPIERALSKY (38, 39) qui consiste à obtenir des dihydro-3,4 isoquinoléines par cyclodéshydratation d'acyl-phényléthylamines sous l'influence d'oxychlorure de phosphore, d'anhydride phosphorique ou d'acide polyphosphorique dans un solvant inerte tel que le toluène.

Cette méthode offrait pour nous un double avantage : le diméthosy-3,4 phényléthylamine (homoveratrylamine) est maintenant un produit commercial, et par ailleurs, la synthèse isoquinoléique selon BISCHLER et NAPIERALSKY, avait été couramment utilisée dans le cadre des recherches de notre laboratoire.

La préparation des diméthoxy-6,7 benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines substituées 21 par cyclisation des homoveratryl-phénylacétamides correspondants 20 n'a présenté aucune difficulté particulière dans la mesure où l'opération a été réalisée en

atmosphère inerte. Cela évitait l'oxydation éventuelle du méthylène benzylique en carbonyle (40). Les rendements en isoquinoléine dihydrogénée s'échelonnent de 81 à 94 %. A l'exception de la N-homovératroyl-homovératrylamine commerciale, les homovératrylphénylacétamides ont été préparés (14) par condensation de l'homovératrylamine avec l'acide phénylacétique et ses dérivés ortho et para chlorés.

Ces derniers ont été préparés selon la méthode qui avait été proposée par MEHNER (41) et que nous avons un peu modifiée. Le nitrile a été hydrolysé en milieu alcalin et non en milieu acide, ce qui évite l'obtention d'une certaine quantité d'amide. Le tableau I résume la voie de synthèse adoptée.

A partir de ces diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléines benzylées en position 1 $\underline{\underline{21}}$, nous pensions accéder commodément aux isoquinoléines correspondantes par déshydrogénation catalytique. Cette opération s'effectue aisément dans le cas de la papavérine $\underline{\underline{1}}$ (diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-1 isoquinoléine) (42, 43) et constitue une des voies d'accès industrielles à ce médicament.

Les premiers, PICTET et FINKELSTEIN (44), en 1909, ont essayé de synthétiser cet alcaloïde en passant par la dihydro-3,4 isoquinoléine correspondante, mais ils ne parviennent pas à déshydrogéner ce composé. En 1927, SPÄTH et BURGER (45) y parvinrent dans la tétraline bouillant à reflux, mais c'est seulement en 1934 que KINDLER et PESCHKE (42) mirent véritablement au point cette méthode de déshydrogénation en opérant en présence de mousse de palladium dans la tétraline ou le dihydrophellandrène bouillant à reflux. Elle était désormais applicable à des quantités appréciables de matières premières et donnait d'excellents rendements, de l'ordre de 86 %. Des études systématiques cherchant à définir les conditions optimales de déshydrogénation, il ressort que la déshydrogénation par voie catalytique, en présence de palladium ou de platine, plus encore que par le nickel, conduit à des résultats plus satisfaisants que la déshydrogénation par voie chimique en présence de soufre ou de sélénium (46). Par ailleurs

cette réaction s'effectue vers 200-250° au sein d'un solvant à haut point d'ébullition ou accepteur d'hydrogène, la tétraline, le dihydrophéllandrène et le caryophyllène étant le plus couramment utilisés(43).

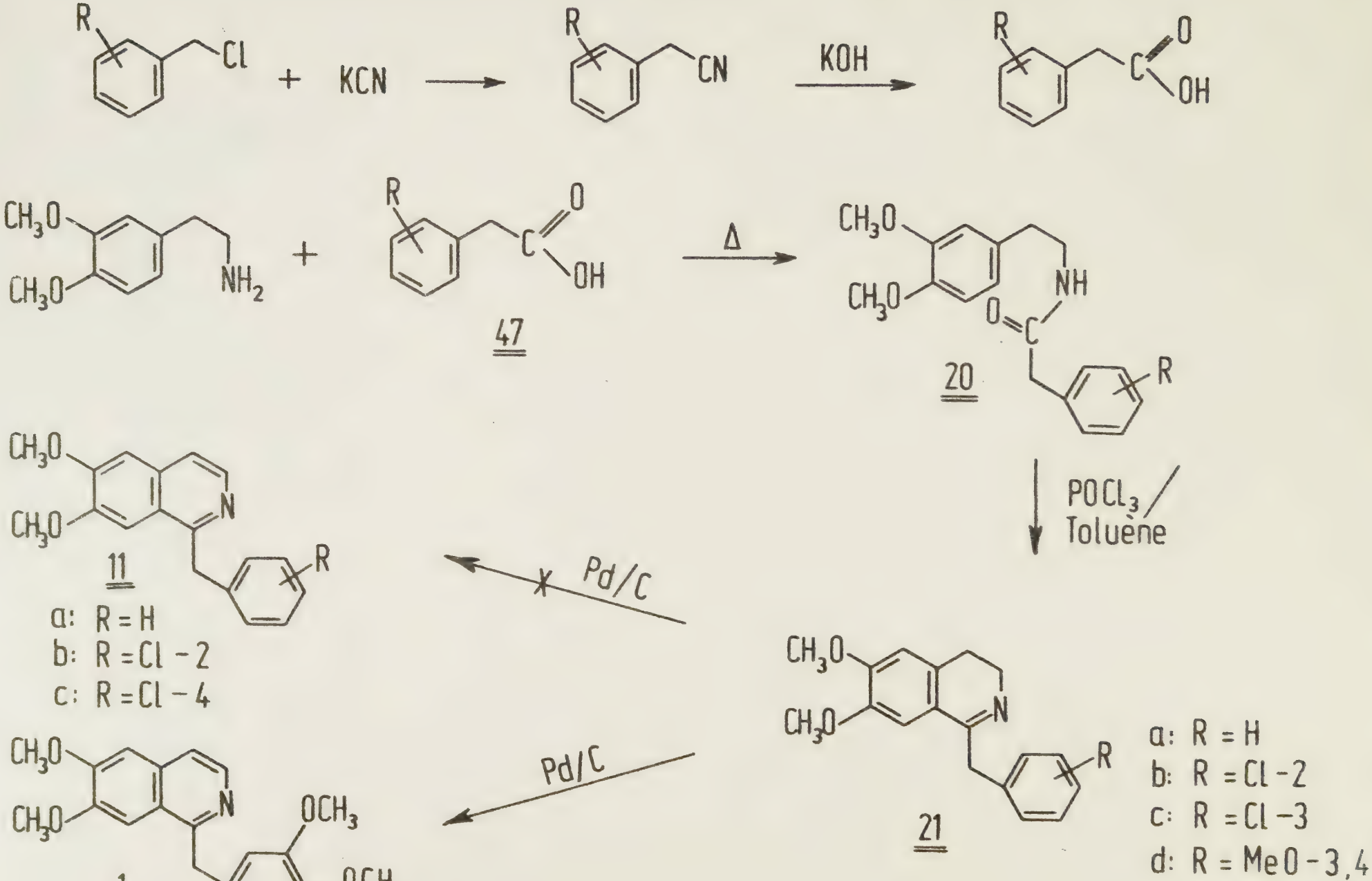
Certains oxydants ont été préconisés également pour aromatiser des hétérocycles hydrogénés. C'est ainsi que la littérature mentionne le chloranile, le tétracétate de plomb, le nitrobenzène et dans certains cas particuliers, le permanganate de potassium (43). Ce dernier réactif a été utilisé avec succès pour transformer certaines dihydroisoquinoléines en isoquinoléines correspondantes (43). Toutefois, ainsi que PYMAN l'a montré (47), ces conditions sont inapplicables dans le cas des benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines. Celles-ci subissent une coupure au niveau du méthylène de la partie benzylique de leur molécule.

Pour notre part, nous avons tenté d'utiliser la méthode de KINDLER et PESCHKE (42) : charbon palladié et tétraline au reflux. Après de nombreux essais et malgré de nombreuses modifications des conditions opératoires, nous n'avons jamais obtenu les composés déshydrogénés attendus : nous avons fait varier sans succès le temps de chauffage, la nature du solvant et celle du catalyseur.

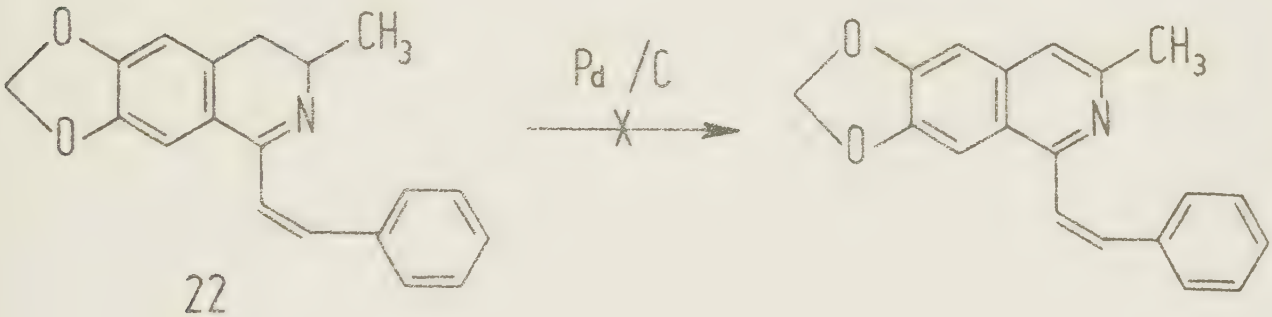
En ce qui concerne les deux premiers points, nous avons utilisé des solvants à haut point d'ébullition : la tétraline, la décaline, le phénéthole, le nitrobenzène et le caryophyllène. De même, des résultats négatifs ont été enregistrés avec le charbon palladié, le chlorure de palladium et le sélénium. Les essais conduits avec le chloranile dans le phénéthole n'ont pas non plus donné les dérivés isoquinoléiques attendus.

Dans tous nos essais, nous avons récupéré intégralement le produit de départ ou encore un mélange du composé de départ et de plusieurs composés non identifiables que l'on a simplement détectés par chromatographie en couche mince ou par chromatographie en phase vapeur (colonne SE 30 2 %).

TABLEAU I


R
Cl
+ KCN
CN
KOH
OH
O
CH3O
CH3O
NH2
47
Δ
NH
20
POCl3 / Toluène
11
a: R = H
b: R = Cl - 2
c: R = Cl - 4
Pd/C
21
a: R = H
b: R = Cl - 2
c: R = Cl - 3
d: R = MeO - 3,4
OCH3
1

Devant ces résultats négatifs, on pouvait se demander si la qualité du charbon palladié n'était pas en cause. Afin d'écarter cette éventualité, nous avons repréparé la papavérine 1 à partir de la dihydroisoquinoléine correspondante 21. Nous avons bien obtenu l'alcaloïde à l'état cristallisé sans aucune difficulté et avec des rendements comparables à ceux de la littérature (42, 43). Pour des raisons que nous ne nous expliquons pas, il faut admettre que, seule, la nature des substituants portés par le groupement benzyle conditionne la réussite de la déshydrogénation. Des résultats négatifs de cet ordre avaient été observés également par DOBROWSKY (48) qui, opérant en présence de charbon palladié, n'avait pas non plus réussi à déshydrogéner certains dérivés dihydroisoquinoléiques parmi lesquels il convient de citer la dihydroisoquinoléine substituée 5. De même, en choisissant des solvants à haut point d'ébullition et accepteurs d'hydrogène, il n'avait pas non plus obtenu de meilleurs résultats.



22

Devant ces échecs, et malgré les rendements moyens prévisibles, nous avons pensé qu'il était préférable d'accéder directement aux benzyl-1 isoquinoléines cherchées 11 en adoptant la méthode proposée simultanément par ROSENMUND, NOTHNAGEL et RIENSTEDT (49) et par MANNICH et WALTHER (50) pour la synthèse de dérivés de ce type. ROSENMUND (51) ayant préalablement montré que les trans- β -nitrostyrènes sont méthoxylés après addition nucléophile du méthylate de sodium sur leur double liaison activée, cette réaction, appliquée

au diméthoxy-3,4 β-nitostyrène 23, conduit au (diméthoxy-3,4 phényl)-1 méthoxy-1 nitro-2 éthane 24 dont le groupement nitré est réduit en amine correspondante 25 (49, 50). Après acylation, le dérivé homovératroylé obtenu 26 a été cyclisé par l'oxychlorure de phosphore en isoquinoléine substituée correspondante. Cette méthode constitue une variante de la synthèse des isoquinoléines, notamment de la papavérine, selon PICTET et GAMS (52, 53).

Nous avons quelque peu modifié cette voie de synthèse en réduisant le (diméthoxy-3,4 phényl)-1 méthoxy-1 nitro-2 éthane 24 par l'hydrure de lithium et d'aluminium et non par la poudre de zinc cuivré et l'acide formique comme ces auteurs l'ont indiqué (49, 50).

Nous avons obtenu le trans-(diméthoxy-3,4) β-nitrostyrène 23 par condensation de l'aldéhyde vératrique avec le nitrométhane selon la méthode de WORRAL (54) pour la préparation du β-nitrostyrène. A partir de ce produit de condensation, le (diméthoxy-3,4 phényl)-1 méthoxy-1 nitro-2 éthane 24 a été préparé selon MANNICH et WALTHER (50).

La réduction en amine correspondante 25 s'est avérée délicate bien que nous ayons utilisé l'hydrure de lithium aluminium comme agent réducteur. En effet, nous avons constaté que les rendements en amine ne dépassaient pas 10 % lorsque la réduction était réalisée dans le tétrahydrofuranne, l'introduction de la solution tétrahydrofurannique de dérivé nitré étant effectuée progressivement dans la suspension d'hydrure.

La faible solubilité du (diméthoxy-3,4 phényl)-1 méthoxy-1 nitro-2 éthane dans l'éther excluait la réduction dans des conditions raisonnables de concentration. Pour pallier ces inconvénients, nous avons pensé qu'il serait peut-être heureux d'effectuer la réduction dans des conditions telles que, seules de petites quantités de dérivés nitrés soient mises progressivement en contact avec la suspension éthérée d'hydrure. Cette opération a été réalisée commodément en plaçant le dérivé nitré 23 dans la cartouche d'un soxhlet, l'hydrure de lithium et d'aluminium

dans le ballon récepteur, et en procédant à l'extraction par l'éther pendant 72 heures, temps pour lequel le rendement est maximum, de l'ordre de 70 %.

L'amidification ultérieure a été réalisée par condensation de la β -(diméthoxy-3,4 phényl)α -méthoxyéthylamine (- méthoxyhomovératrylamine) 25 avec le chlorure de phénacétyle substitué ou non, de préférence à l'amidification directe par l'acide correspondant. Celle-ci exige un chauffage de 2 heures vers 180° que l'amine supporte plus difficilement que l'homovératrylamine par suite d'une plus grande fragilité due à la présence du méthoxyle extra-nucléaire.

La cyclisation ultérieure en isoquinoléine n'a présenté aucune difficulté particulière et nous avons obtenu les dérivés isoquinoléiques cherchés 11 avec des rendements de l'ordre de 70 %. Le tableau II résume la succession des opérations.

II - PREPARATION DES DIMETHOXY-6,7 BENZYL-1 METHYL-2 TETRAHYDRO-1,2,3,4 ISOQUINOLEINES 12

Ces dérivés ont été préparés par réduction des sels d'isoquinoléinium correspondants 27 à l'aide d'un borohydrure alcalin dans le méthanol.

Lors de la préparation des iodométhylates des dihydro-3,4 isoquinoléines substituées 27, nous avons notablement amélioré le rendement en sel en utilisant de l'acétonitrile comme solvant à la place des solvants habituels, le benzène ou le méthanol.

Lors de la réduction, nous avons tout d'abord remarqué que l'utilisation de borohydrure de sodium était préférable à celle de borohydrure de potassium. De plus, il est important de verser très rapidement la solution méthanolique de base dans la suspension méthanolique de borohydrure alcalin et non l'inverse.

TABLEAU II

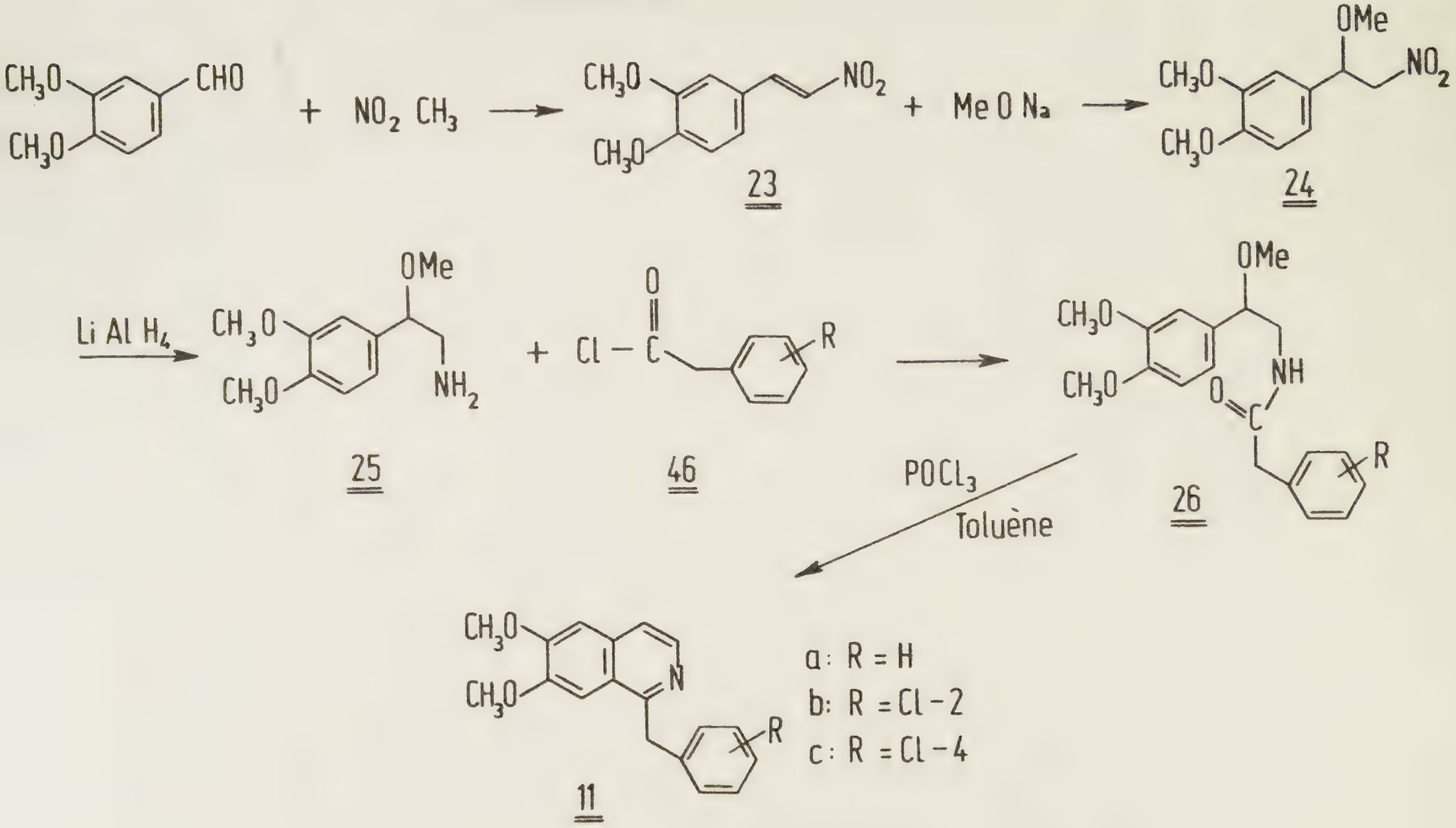
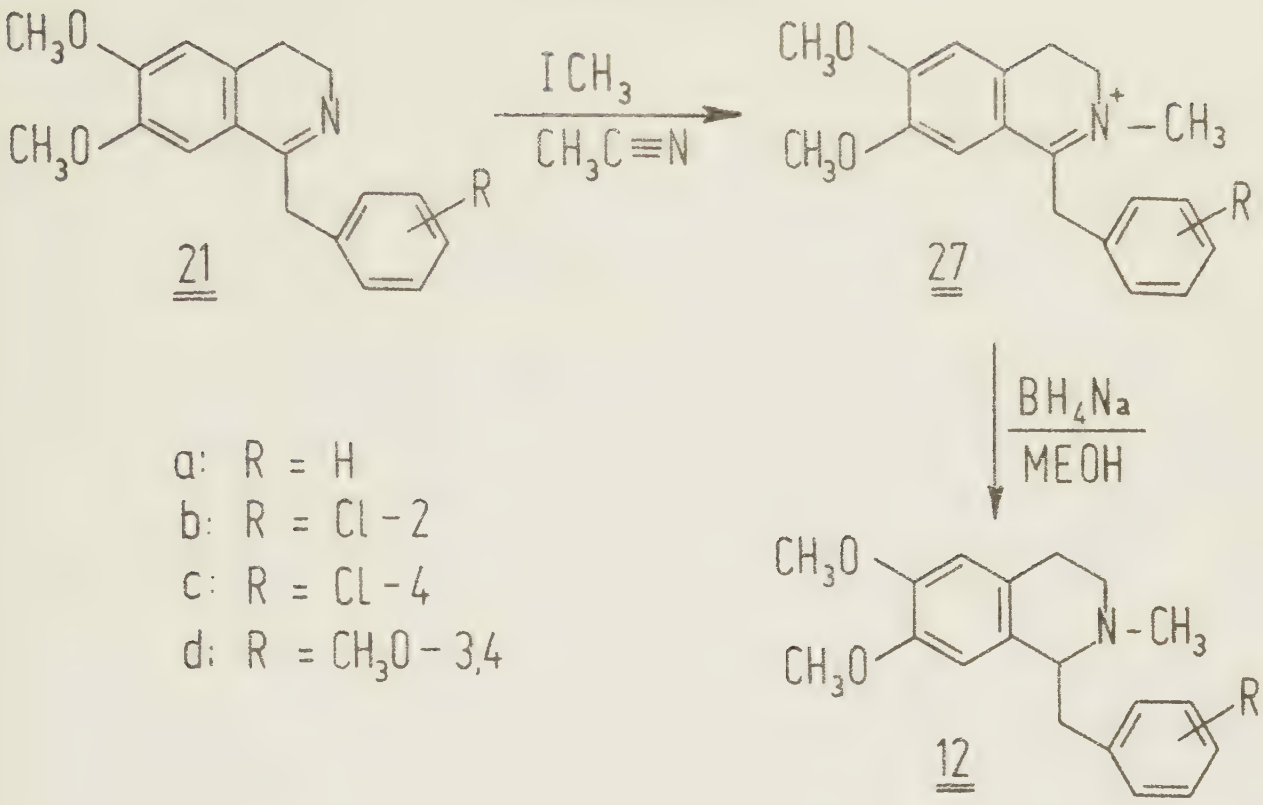

CH3O
CHO
CH3O
+ NO2 CH3
CH3O
NO2
CH3O
23
+ Me O Na
OMe
CH3O
NO2
CH3O
24
Li Al H4
OMe
CH3O
NH2
CH3O
25
+ Cl – C
O
R
46
OMe
CH3O
NH
CH3O
O
C
R
26
POCl3
Toluène
CH3O
N
CH3O
R
11
a: R = H
b: R = Cl-2
c: R = Cl-4

TABLEAU III



a: R = H
b: R = Cl - 2
c: R = Cl - 4
d: R = CH_3O - 3,4

III - DIMETHOXY-6,7 BENZYL-2 TETRAHYDRO-1,2,3,4 ISOQUINOLEINES (29) 13

Pour accéder à ces composés, deux voies de synthèse ont été envisagées.

La première consiste à condenser la diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléine 28 avec un halogénure de benzyle substitué ou non.

La diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléine a été préparée de deux façons :

1) à partir de la diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine par réduction au moyen d'un borohydrure alcalin ; la diméthoxy-6,7

dihydro-3,4 isoquinoléine résultant de la formylation de l'homovératrylamine suivie d'une cyclisation isoquinoléique selon BISCHLER et NAPIERALSKI (38, 57).

2) par synthèse directe de type PICTET-SPENGLER (55), selon la méthode rapportée par BUCK (56) : l'homovératrylamine est condensée avec le formaldéhyde en solution à 40 %, puis la base de Schiff intermédiairement formée et non isolée, est cyclisée en tétrahydroisoquinoléine par l'acide chlorhydrique à 23 %.

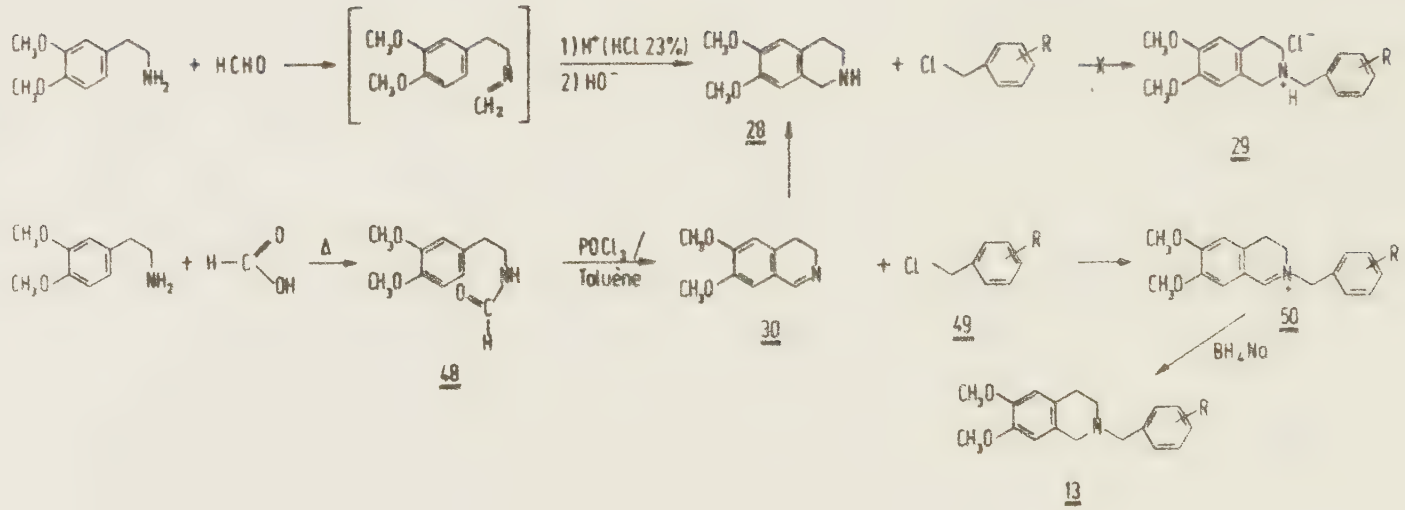
La condensation des halogénures de benzyle substitués avec la diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléines (préparée indifféremment par l'une ou l'autre méthode) n'a pas conduit aux chlorhydrates des N-benzyl tétrahydroisoquinoléines 29 cherchées. La réaction était conduite dans l'acétonitrile bouillant à reflux pendant 1 heure.

La voie de synthèse que nous avons finalement adoptée consiste à passer par l'intermédiaire de la diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine 30 et à condenser avec celle-ci les halogénures de benzyle substitués. L'ammonium quaternaire obtenu est ensuite réduit à l'aide d'un borohydrure alcalin en N-benzyltétrahydroisoquinoléine substituée 13.

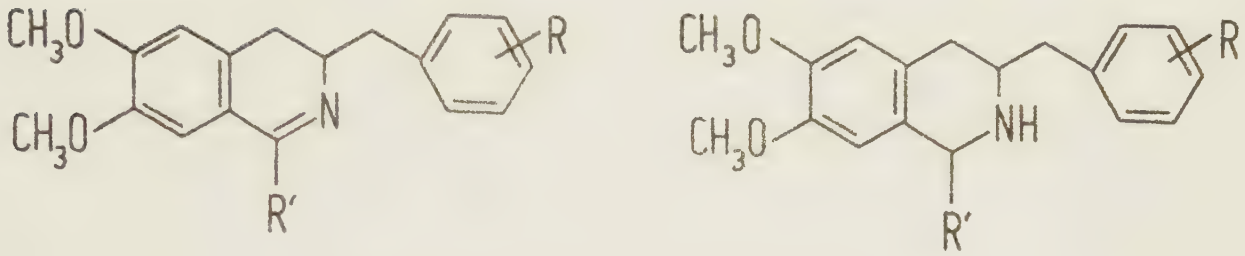
Là encore, les rendements en sel d'isoquinoléinium sont améliorés si l'on utilise l'acétonitrile comme solvant.

Lorsqu'ils n'étaient pas commerciaux, les halogénures de benzyle (chlorures) ont été préparés par chloration des alcools benzyliques correspondants par le chlorure de thionyle.

TABLEAU IX



III - PREPARATION DES DIMETHOXY-6,7 BENZYL-3 DIHYDRO-3,4 16 ET TETRAHYDRO-1,2,3,4 ISOQUINOLEINES 17. ESSAIS D'OBTENTION DES ISOQUINOLEINES CORRESPONDANTES.



R = H , Cl-2 , Cl-4 , CH_3O-3,4

R' = H ou CH_3

L'étude de ces composés ne présentait pas seulement un intérêt biologique, mais soulevait également des problèmes de synthèse, peu de voies d'accès étant connues. Les difficultés d'obtention de tels dérivés permettent de comprendre qu'aucune étude pharmacologique n'ait été réalisée à notre connaissance sur ces structures.

Nous avons pensé que la meilleure voie d'accès à ces dérivés serait une cyclisation isoquinoléique d'une N-formyl β-(diméthoxy-3,4 phényl) α-benzyl éthylamine substituée 35 selon BISCHLER et NAPIERALSKI (38), suivie d'une déshydrogénation ou d'une hydrogénation de la dihydro-3,4 isoquinoléine obtenue, benzylée en position 3.

Cette voie réactionnelle avait déjà été envisagée (58), mais les rendements obtenus étaient faibles avec les réactifs habituels de cyclodéshydratation tels que l'oxychlorure de phosphore ou le pentoxyde de phosphore. Ainsi, DEY et RAMANATHAN (59)

ont obtenu la benzyl-3 phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine avec un rendement n'excédant pas 11 %. Par ailleurs, WHAIEY et GOVINDACHARI (60) ont montré que les dihydro isoquinoléines possédant un groupement alkyle, aryl ou aralkyl en position 3 sont obtenues avec des rendements inférieurs à ceux des dérivés non substitués en cette position. Ces résultats sont en accord avec nos propres expériences et vont à l'encontre de celui de SUGASAWA, KAKEMI, et KAZUMI (58) qui, à partir de 2 g. de diveratryl-méthylformamide, signalent l'obtention de 1,8 g. de dihydroisoquinoléine correspondante, rendement que nous n'avons pour notre part jamais pu obtenir dans les conditions opératoires impliquées. La substitution de l'oxychlorure de phosphore ou du pentoxyde de phosphore par l'acide polyphosphorique ne nous a pas conduit à de meilleurs rendements. De même, nous avons utilisé l'ester polyphosphorique préparé selon POLLMANN et SCHRAMM (61) sans solvant. La cyclisation a été obtenue, mais le rendement en isoquinoléine cherchée n'a pas excédé 10 %. En revanche, en opérant en présence d'ester polyphosphorique en solution toluénique à reflux, nous avons réalisé une bonne synthèse de ces composés avec des rendements de cyclisation de 60 à 65 %.

Si l'hydrogénation des dihydro-3,4 isoquinoléines obtenues en dérivés tétrahydrogénés correspondants s'est effectuée dans des conditions satisfaisantes au moyen de borohydrure de sodium ou de potassium, en revanche, comme pour la série analogue des benzyl-1 isoquinoléines, il n'a pas été possible de déshydrogéner ces dihydroisoquinoléines en isoquinoléines correspondantes.

Pour préparer les β-(diméthoxy-3,4)α-benzyléthylamine substituées $\underline{\underline{20}}$ sur le groupe benzyle, nous avons procédé à l'amination réductrice de la dibenzylcétone substituée $\underline{\underline{33}}$ par voie catalytique en présence de nickel de Rancy. Cette cétone résulte de l'hydrolyse du α-cétonitrile correspondant $\underline{\underline{31}}$ suivie de la décarboxylation immédiate du β-cétoacide $\underline{\underline{32}}$ intermédiairement formé. Cette réaction est délicate : nous avons constaté qu'il fallait interrompre le chauffage à reflux de la solution dès la

la cessation du dégagement d'anhydride carbonique, en général après une demi heure ; un chauffage plus prolongé entraînant une chute de rendement. Le β -cétonitrile 31 a été lui-même obtenu par condensation de Claisen entre l'homovératronitrile et le phénylacétate d'éthyle et ses analogues ortho et para chlorés. On a utilisé comme base l'éthylate de sodium dans l'éthanol absolu. Ces mêmes conditions opératoires ne nous ont pas permis d'obtenir le nitrile β -cétonique tétraméthoxylé analogue 31d. On peut penser que le carbanion dérivé de l'homovératronitrile ne réagit pas avec l'homovératrate d'éthyle parce que, dans ce cas, la conjugaison du méthoxyle en position 4 fait apparaître sur le carbone cyclique 1, porteur du groupement acétate, une charge qui repousse les ions négatifs. L'utilisation de l'hydrure de sodium dans le diméthyl-sulfoxyde (76), milieu aprotique fortement basique, ne nous a pas non plus donné un résultat positif.

Suite à ces échecs, la divératrylcétone a été obtenue directement, bien qu'avec des rendements n'excédant pas 30 %, par pyrolyse (selon PERIA (62) de l'homovératrate de plomb (58).)

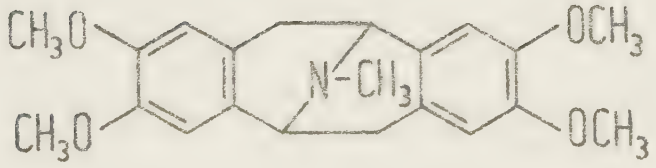
La formylation de la dibenzylamine substituée 34 n'a présenté aucune difficulté particulière et s'est effectuée par chauffage avec l'acide formique à 180°C.

Cette méthode de préparation des benzyl-3 di- et tétrahydroisoquinoléines est parfaitement généralisable à des dérivés alcoylés en position 1 sur l'hétérocycle comme nous l'avons montré en réalisant la synthèse de la méthyl-1 diméthoxy-6,7 (ortho-chlorobenzyl)-3 dihydro-3,4 isoquinoléine et de son dérivé tétrahydrogéné.

La structure des diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4- et -tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléines obtenues a été vérifiée par des méthodes spectrales. C'est ainsi que, pour les dérivés dihydrogénés, les spectres infrarouges présentent une bande -C=N- caractéristique vers 1600 cm^{-1} et que, d'autre part, on constate la présence d'une

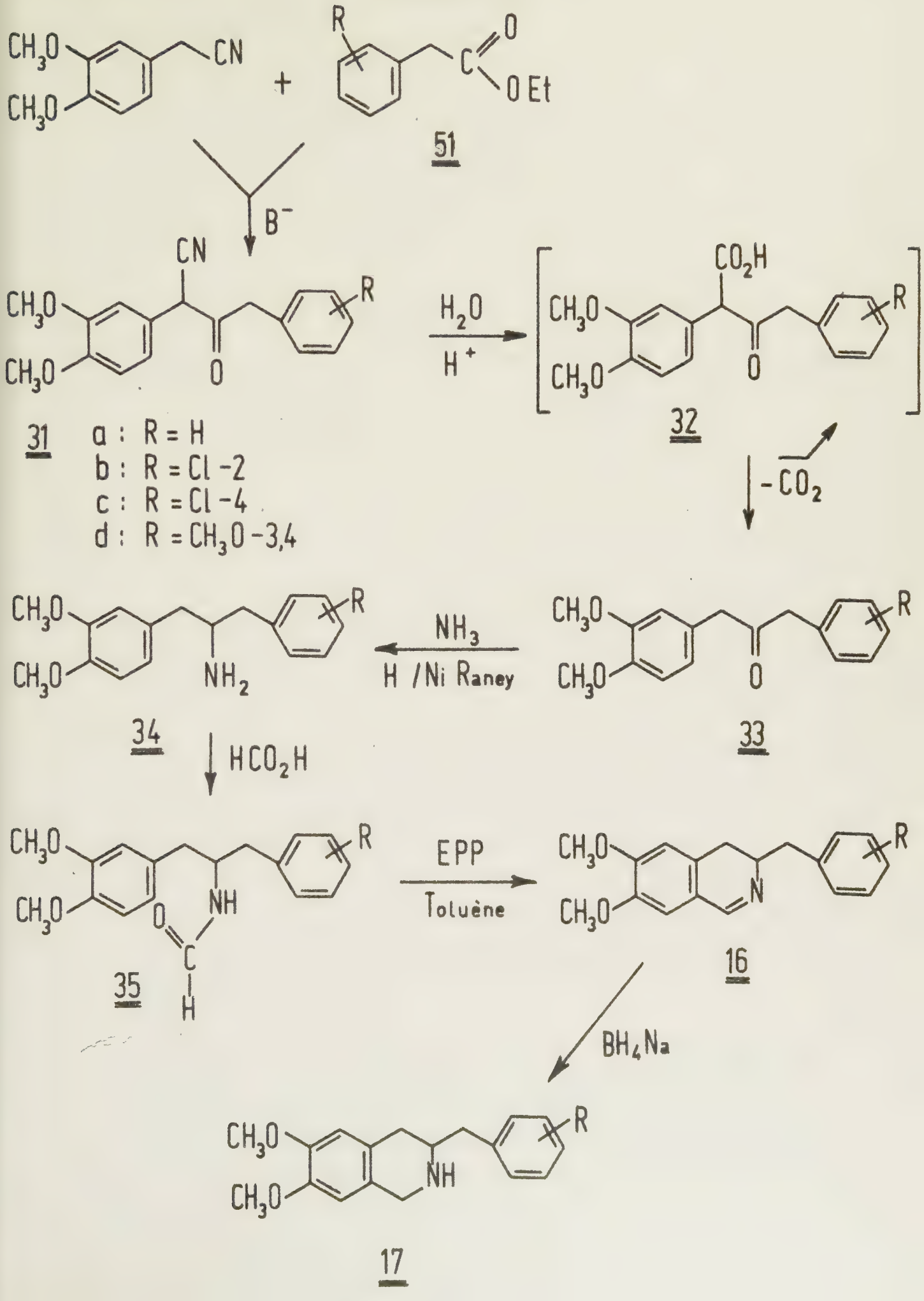
bande -NH- caractéristique vers 3300 cm^{-1} pour les composés tétrahydrogénés correspondants. D'autre part, les spectres de résonance magnétique nucléaire analysés dans la partie expérimentale de ce travail, sont en parfait accord avec la structure attendue.

En conclusion, il ressort de nos résultats que l'obtention des benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléines s'effectue avec d'excellents rendements à condition que l'on utilise l'ester polyphosphorique en solution dans un solvant inerte du type de ceux qui sont utilisés couramment pour la cyclisation de BISCHLER et NAPIERALSKI. Cette méthode offre l'avantage de ne donner que la dihydroisoquinoléine cherchée, à l'exclusion d'un mélange où prédomine le sel de benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléinium à côté du produit de transposition du type de la pavine 36 et du dérivé tétrahydroisoquinoléique formé par dismutation comme KNABE (63, 64) l'a constaté dans le cas du réarrangement des N-méthyl benzyl-1 dihydro-1,2 isoquinoléines en milieu acide, autre voie de synthèse possible de certains dérivés de la série de la benzyl-3 isoquinoléine.

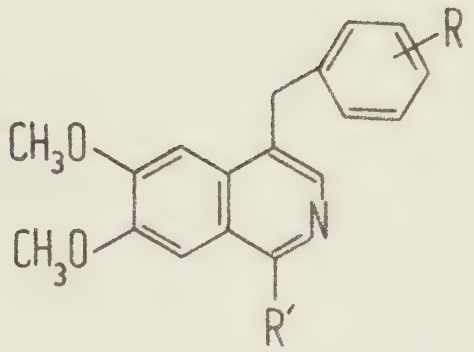


36

TABLEAU V


CH3O
CH3O
CN
+
R
C
O
O Et
51
B⁻
CN
R
O
31
a : R = H
b : R = Cl -2
c : R = Cl -4
d : R = CH3O -3,4
H2O
H+
CO2H
32
-CO2
NH3
H /Ni Raney
NH2
34
33
HCO2H
NH
35
EPP
Toluène
N
16
BH4Na
17

V - PREPARATION DES DIMETHOXY-6,7 BENZYL-4 ISOQUINOLEINES SUBSTITUES (29) 19



R = H , Cl -2 , Cl -4 , CH_3O - 3,4

R' = H ou CH_3

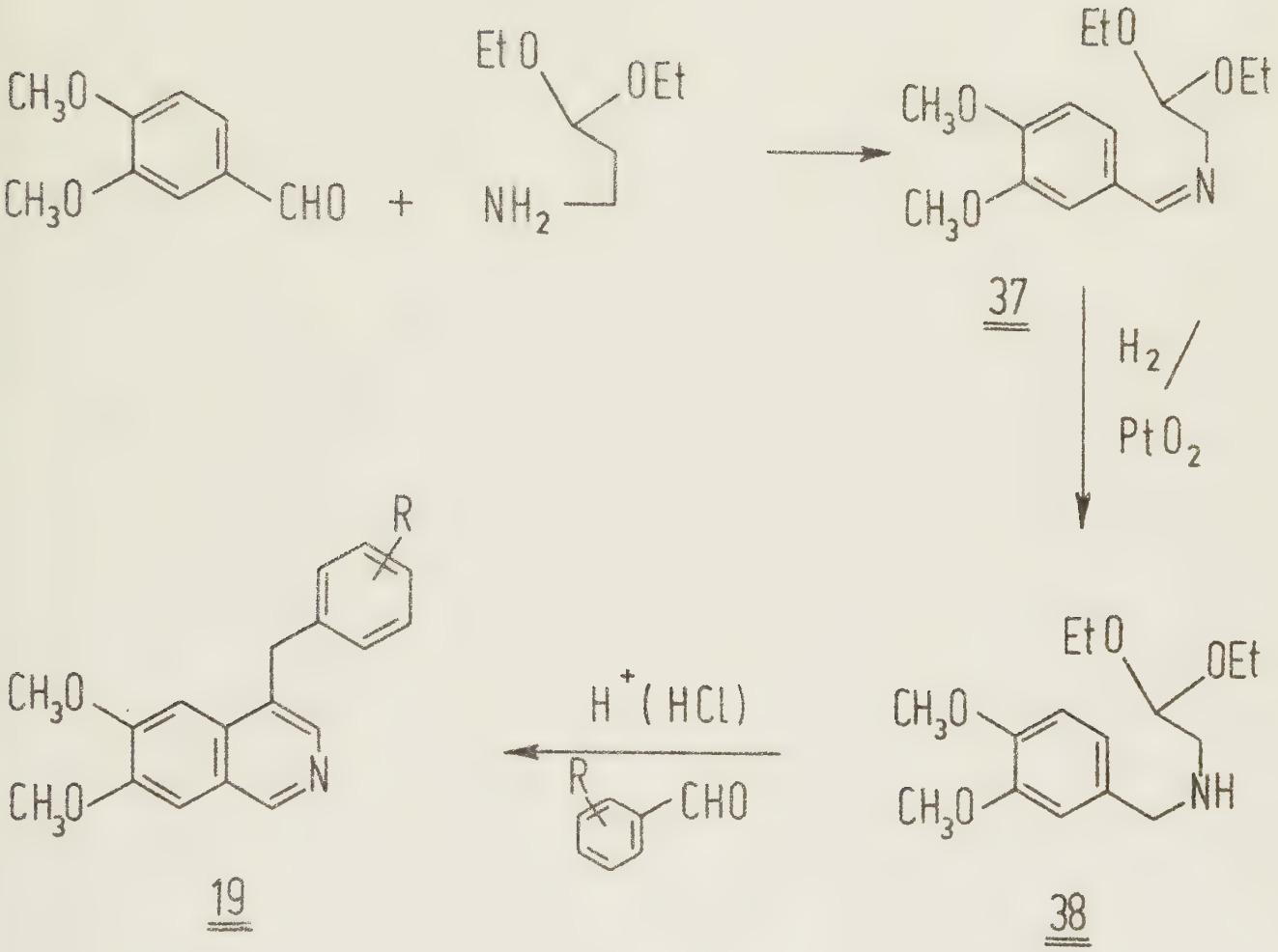
19

Parmi les différentes méthodes à notre disposition, celle de BOBBITT, WINTER et KIELY (65) semblait la plus appropriée, car la plus simple.

Ces auteurs décrivent la préparation de benzyl-4 isoquinoléines substituées en deux étapes à partir de matières premières facilement accessibles. En premier lieu, un N-benzyl-aminocétal diéthylique 38 et préparé par condensation de l'amino-acétal diethylique avec un aldéhyde aromatique, suivie de l'hydrogénation catalytique du N-benzylidène aminoacétal diéthylique formé 37. La réduction est réalisée sur de l'oxyde de platine d'Adams à la température ambiante et sous une pression initiale de 1,7 bars d'hydrogène.

Le N-benzylaminoacétal diéthylique substitué est parfaitement distillable mais le produit brut obtenu après réaction est suffisamment pur pour conduire, avec de bons rendements, aux benzyl-4 isoquinoléines substituées par condensation avec un aldéhyde aromatique en milieu acide (Tableau VI).

TABLEAU VI



Nous avons généralisé cette méthode en remplaçant dans la première étape l'aldéhyde aromatique par une alkyl phényl cétone substituée. Ainsi, en utilisant l'acétovératrone, nous avons obtenu l'isoquinoléine méthylée en position 1 et benzylée en position 4.

Nous avons cherché à réduire les benzyl-4 isoquinoléines ainsi obtenues, en dérivés tétrahydrogénés correspondants. Différentes

conditions de réduction ont été utilisées : nickel de Rancy à 150° sous 150 bars d'hydrogène ; oxyde de platine en milieu éthanolique ou acétique à température ambiante et sous 4 bars d'hydrogène ; pas plus que les méthodes de réduction chimique (acide chlorhydrique et zinc, ou sodium et éthanol absolu), ces méthodes catalytiques n'ont fourni les composés attendus. De tels échecs s'expliquant difficilement et seul, le premier mémoire de BOBBITT, WINTER et KELLY (65) étant paru à l'époque où nous réalisions ce travail, nous nous sommes attaché à confirmer la structure benzyl-4 isoquinoléine attribuée par ces auteurs aux composés ainsi obtenus.

Dans ce but, nous avons utilisé les méthodes spectrales habituelles pour les déterminations de structures. C'est ainsi que les spectres infrarouges montrent bien une bande vers 1620 cm^{-1} qui est caractéristique de la liaison -C=N-. De même, les spectres de résonance magnétique nucléaire sont en parfait accord avec la structure benzyl-4 isoquinoléique. Par exemple, la diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléine présente deux singulets à 3,84 et 3,98 ppm (3H, 3H, $2OCH_3$) un singulet à 4,32 ppm (2H, CH_2 benzylique), un singulet à 7,08 ppm (1H), un singulet à 7,23 ppm (5H + 1H), un singulet à 8,3 ppm (1H) un singulet à 8,96 ppm (1H) (au total 9 protons aromatiques et hétérocycliques). Les deux derniers singulets sont particulièrement significatifs et ne laissent aucun doute sur la structure benzyl-4 isoquinoléine. En effet, le proton en position 3 de l'hétérocycle azoté sort à 8,3 ppm, et le proton en position 1 à 8,96 ppm, valeurs en accord avec celles obtenues par BROWN, DYKE et SAINSBURY (72) pour la méthoxy-7 (hydroxy-3 méthoxy-4' benzyl)-4 isoquinoléine (respectivement 8,25 et 9,5 ppm)

De plus, nous avons comparé les spectres ultraviolets de nos composés à celui de la papavérine, isoquinoléine diméthoxylée benzylée en position 1 ayant une structure très comparable et devrant présenter un spectre ultraviolet très voisin. La papavérine absorbe en effet à 240, 282 et 330 nm (ε = 63000, 8000, 5300) (77, 78), et le spectre ultraviolet de son homologue benzylé en position 4 présente ces trois mêmes maximums d'absorption caractéristiques (λ = 242, 275, 307 nm ; ε = 45000, 7050, 8200).

En ce qui concerne les spectres électroniques des composés analogues non substitués ou chlorés sur le noyau benzylique, la position des maximums d'absorption se trouve légèrement modifiée, comme il se doit, par l'effet électronique des substituants, mais les coefficients d'absorption restent toutefois comparables (cf. partie expérimentale).

En conclusion, la concordance de ces différents résultats est remarquable et confirme bien la structure benzyl-4 isoquinoléine attribuée à ces dérivés.

Un mécanisme de formation des benzyl-4 isoquinoléines a été proposé par SAINSBURG, DYKE, BROWN et LUGTON (66). Nous l'avons reporté dans le tableau VII. Il implique le passage par une dihydro-1,2 isoquinoléine transitoirement formée. Il tient compte des résultats antérieurs obtenus lors des études sur la réaction de POMERANZ et FRITSCH (73, 74, 75)* dont la formation des isoquinoléines selon BOBBITT (65) constitue une variante. Il tient compte également des dérivés isoquinoléiques isolés dans certaines conditions . dans la réaction de BOBBITT proprement dite, leur existence et leur structure corroborent le mécanisme proposé. Nous résumerons brièvement ci-après les faits expérimentaux sur lesquels s'appuient ces auteurs (66).

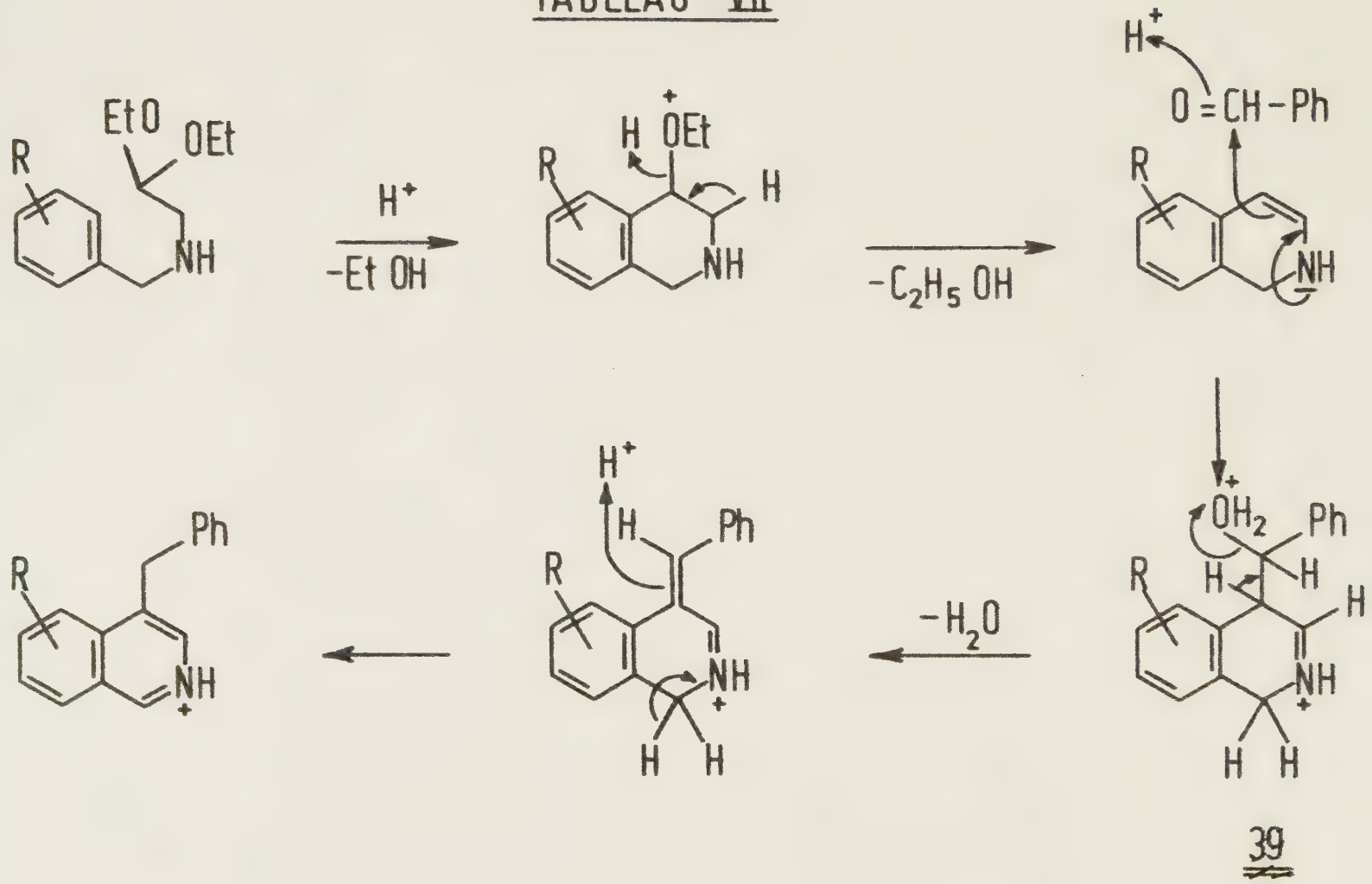
Ainsi, VINOT (67ab) a préparé des éthoxy-4 tétrahydroisoquinoléines substituées par des groupements éthers de phénol sur leur cycle aromatique par cyclisation de N-bezylamino acétaldiéthyliques substitués, au moyen de trifluorure de bore.

Plus récemment, BOBBITT et SIH (68) ont obtenu des chlorhydrates d'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléines en traitant

---

* Obtention d'isoquinoléines non substituées sur leur sommet 4 par cyclisation en milieu acide de benzylidène aminoacétals.

TABLEAU VII

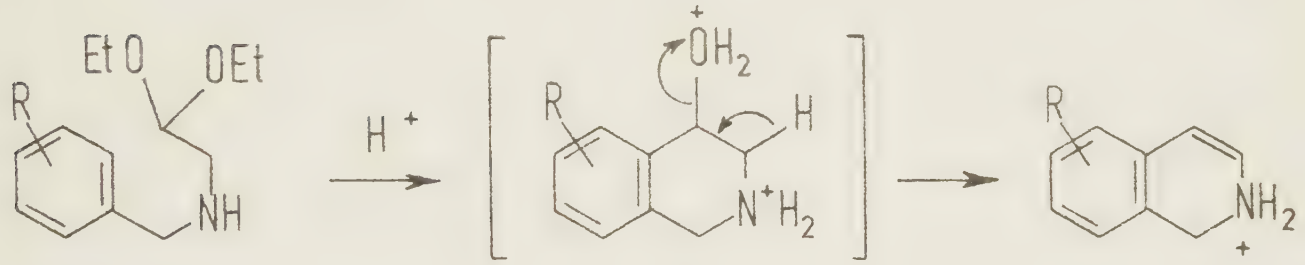


39

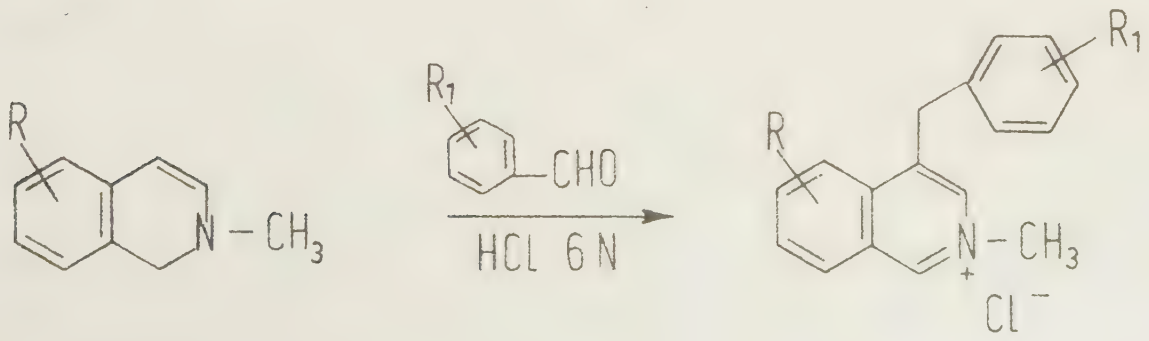
des aminoacétals du type précédent par l'acide chlorhydrique 6N.

D'autre part, au cours de la réaction d'obtention des benzyl-4 isoquinoléines selon BOBBITT (65), DYKE, d'une part, (69, 70), GENSLER (71) d'autre part, ont isolé dans certains cas les chlorhydrates d'(hydroxybenzyl)-4 dihydro-1,4 isoquinoléinium (39). Pour notre part, nous n'avons jamais isolé d'intermédiaires de ce type comme composés secondaires.

Par ailleurs, la formation intermédiaire d'une dihydro-1,2 isoquinoléine a été mise en évidence lors de la synthèse (68, 65, 71). A température ambiante, le benzaldéhyde ne se condense pas avec le chlorhydrate de la diméthoxy-6,7 hydroxy-4 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, intermédiaire de cyclisation en milieu acide du diméthoxy-3,4 benzylaminoacétal diéthylique (68). En revanche, la même réaction se fait aisément à température plus élevée lorsqu'il y a déshydratation rapide de l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine en dihydro-1,2 isoquinoléine correspondante (72).



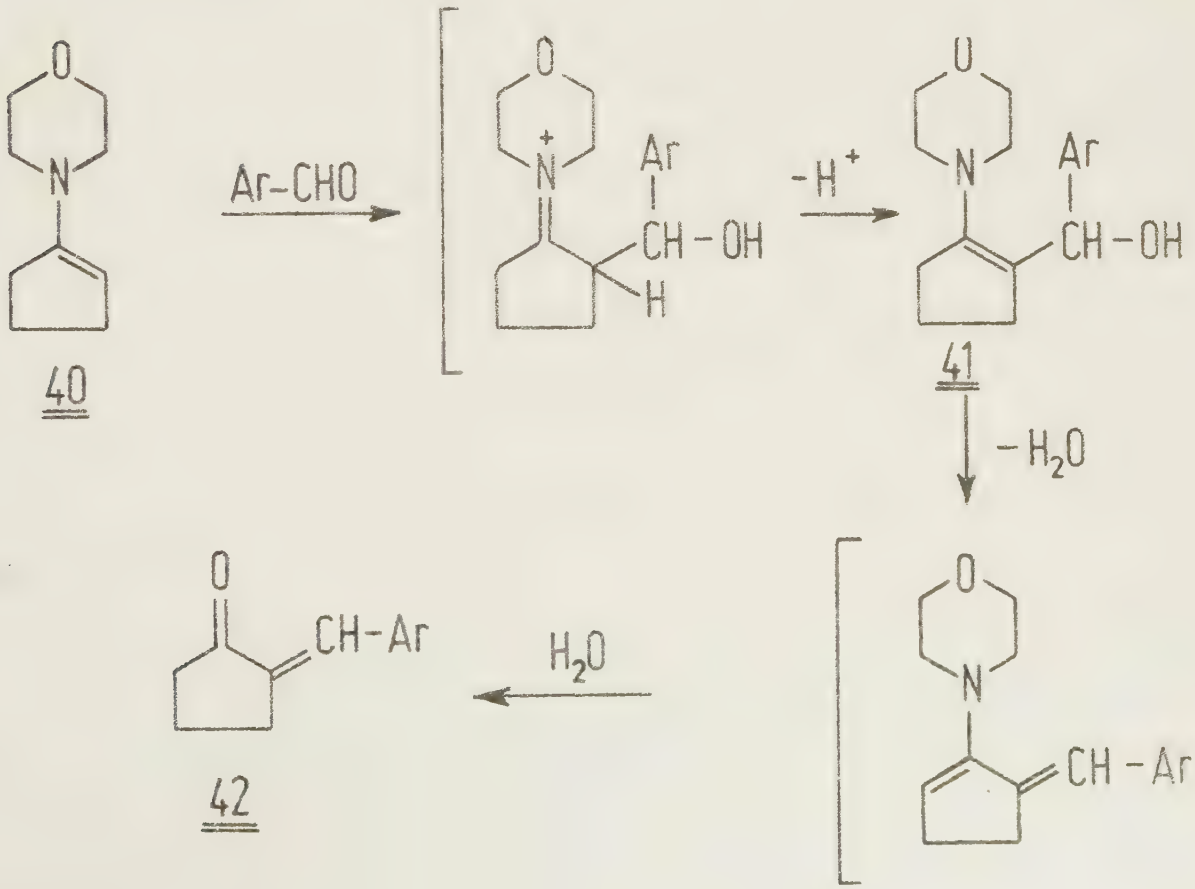
De plus, dans les conditions de la réaction de BOBBITT (65), les aldéhydes aromatiques se condensent normalement avec les méthyl-2 dihydro-1,2 isoquinoléines pour conduire aux chlorhydrates de benzyl-4 méthyl-2 isoquinoléiniums (72).



Si les résultats analysés par SAINSBURY, DYKE, BROWN et LUGTON (66) constituent de bons arguments en faveur du mécanisme proposé, il est quand même troublant d'admettre que l'azote de l'ensemble énaminique de la dihydro-1,2 isoquinoléine, intermédiaire certain de la synthèse, ne soit pas protoné dans le milieu réactionnel acide (HCl 6N) et qu'il puisse intervenir comme entité nucléophile lors de l'attaque du carbone positivement chargé du groupe carbonyle polarisé de l'aldéhyde aromatique conduisant à la condensation.

Il est toutefois connu que les carbocations du type $Ar-\overset{+}{C}H=OH \leftrightarrow Ar-CH^{+}-OH$ réagissent avec les énamines pour conduire à une addition sur le carbone en β par rapport à l'azote énaminique (79) ce qui implique bien la participation du doublet de l'azote.

C'est ainsi que, par exemple, dans les mêmes conditions réactionnelles que celles de la réaction de BOBBITT (HCl 6N), l'énamine dérivée de la cyclopentanone et de la morpholine 40 se condense avec les aldéhydes aromatiques pour conduire, après hydrolyse aux α-arylméthylène cyclopentanones 42 (80), ce qui implique bien la formation de 41 comme intermédiaire (81).



- Chapitre IV -

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

DESCRIPTION DES TESTS UTILISES.

L'étude pharmacologique des composés que nous avions préparés a été réalisée par Madame le Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN et Mademoiselle G. ENNOUF, ainsi que par Monsieur le Docteur B. DELBARRE.

Comme nos produits sont des dérivés de l'isoquinoléine analogues à la papavérine, les propriétés antispasmodiques ont été systématiquement déterminées.

Dans la mesure des possibilités matérielles, l'étude pharmacologique a également porté sur la recherche de l'activité au niveau du système nerveux central, en particulier par la détermination des actions anesthésiques locales et analgésiques.

En ce qui concerne les benzyl-2 tétrahydroisoquinoléines, structures yohimbiniques potentielles, l'activité adrénolytique a été plus spécialement recherchée.

De plus, pour tous les composés étudiés, la toxicité aigüe a été déterminée par évaluation de la DL50.

Sans entrer dans des détails qui sortiraient du cadre d'une thèse de chimie organique, nous décrirons néanmoins brièvement les divers tests pharmacologiques adoptés, afin de faciliter la compréhension de notre exposé.

1) Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléines* 11

Tableau I

a) Recherche des effets spasmolytiques de type papavérinique.

La détermination de l'activité antispasmodique a été effectuée in vitro sur le duodénum isolé du Rat immergé dans un liquide de Tyrode atropiné, oxygéné et maintenu strictement à 37°. La préparation a été étalonnée vis à vis du chlorure de baryum dont l'addition au bain physiologique, toutes les 3 mn. à raison de 1 ou 2 mg, était suivie d'effets contracturants enregistrés selon la méthode de MAGNUS (88).

Le composé à tester a été introduit ensuite dans le liquide physiologique et on a déterminé la concentration qui entraîne une diminution de 50 % des effets spasmogènes du chlorure de baryum.

La comparaison a été faite, pour chaque préparation, avec le chlorhydrate de papavérine pris comme substance de référence.

b) Détermination de la toxicité aigüe par voie intraveineuse.

La toxicité aiguë a été déterminée par la méthode de MILLER et TAINTER citée par VALETTE (89), sur un lot homogène de souris swiss, de sexe mâle, d'un poids moyen de 20 g, qui recevaient, par voie intraveineuse, des doses croissantes du produit à tester mis en solution dans la solution isotonique de chlorure de sodium ; chaque injection d'un volume constant de 0,5 cm^3 par 20 g. de poids corporel était effectuée en 30 s.

---

* Travail pharmacologique réalisé par Madame le Professeur O.FOUSSARD-BLANPIN et Mademoiselle G. ERNOUF, dans le laboratoire de Pharmacodynamie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Tours.

2) Diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 12

Tableau II

a) Activité antispasmodique in vitro.

L'activité antispasmodique a été déterminée selon la technique classique de MAGNUS (88) sur un organe isolé, en l'occurence l'iléon de Cobaye. Ce tissu a été mis en survie dans une cuve contenant 20 cm^3 de liquide de Tyrode maintenu à 37°.

Un spasme a été réalisé au moyen de chlorure de baryum, à une concentration de 0,1 mg/cm^3, laissé en contact avec l'organe jusqu'à l'apparition de l'effet spasmogène maximum.

Pour rechercher l'effet antispasmodique, le dérivé à tester a été laissé en contact pendant 1 mn avec l'iléon de Cobaye plongé dans la solution physiologique de chlorure de baryum. Un spasme est provoqué de nouveau à l'aide de chlorure de baryum. Le chlorhydrate de papavérine a été pris comme référence. On a déterminé la dose qui entraîne une diminution de 50 % de l'effet spasmogène de chlorure de baryum.

b) Action sur le système cardio-vasculaire.

L'action sur le système cardio-vasculaire a été comparée sur le Chat et le Chien, au niveau de la pression artérielle, à celles de l'adrénaline, la noradrénaline, de l'histamine et de l'acétylcholine. L'animal d'expérience a été anesthésié au pentobarbital par voie intra-péritonéale. La pression artérielle, captée au niveau de la carotide au moyen d'un manomètre à mercure, a été enregistrée sur un tracé kymographique.

c) Action sur le système nerveux central:

Potentialisation du sommeil au chloral et à l'hexobarbital (98). On a utilisé des souris femelles, de souche swiss, pesant

entre 20 et 25 g. On a injecté par voie intrapéritonéale l'hexobarbital à la dose de 100 mg/Kg. Les produits à étudier, ainsi que l'étalon de référence, le chlorhydrate de papavérine, ont été injectés avant le barbiturique. La perte du réflexe de redressement a été utilisé comme critère de sommeil. Les expériences ont été effectuées à 21° ± 1°.

d) Analgésie.

L'activité analgésique a été étudiée, d'une part, à l'aide du test du syndrôme douloureux de KOSTER (91), à l'acide acétique, d'autre part, à l'aide du test d'EDDY (92, 93). Le test de KOSTER permet de mesurer la sensibilité de la Souris à la douleur viscérale après injection intrapéritonéale d'acide acétique.

Dans le test d'EDDY, on observe le temps de réaction de la Souris après une excitation thermique des pattes provoquée par le contact avec une plaque métallique protée à 65° au moyen de méthanol bouillant.

e) Toxicité aiguë.

La toxicité aiguë a été déterminée chez la Souris à jeun. Les produits ont été administrés per os. La dose léthale 50 a été définie par la méthode de LICHFIELD et WILCOXON (94).

3) Diméthoxy-6,7 benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines* 13

Tableau III

Etude in vitro

a) Activité antispasmodique

L'activité antispasmodique a été mesurée sur un organe isolé (iléon de Cobaye) selon la technique de MAGNUS (88)

* Partie du travail pharmacologique réalisée par Monsieur le Docteur B. DELBARRE dans le service de physiologie des laboratoires Pfizer-Clin.

précédemment citée, vis à vis de l'acétylcholine, de l'histamine et du chlorure de baryum, l'étalon de référence étant le chlorhydrate de papavérine.

b) Etude du débit coronarien

On a utilisé la méthode de LANGENDORFF (95) : le coeur isolé de lapin est mis dans une enceinte thermostatée à 38° et perfusé avec du liquide de LOCKE-RINGER à 38°.

A l'aide d'un montage spécial, les gouttes provenant du coeur, passant devant une cellule photo-électrique sont comptées au moyen d'un appareil enregistreur. Il est ainsi possible de déterminer le débit coronarien.

Comme étalon de référence, on a employé la papavérine et la benziodarone (Amplivix*).

Etude in vivo

a) Activité antispasmodique :

Etude sur la mobilité intestinale du Chien après perfusion de chlorure de baryum.

La recherche d'un effet spasmolytique intestinal a été effectuée chez le Chien anesthésié au pentobarbital à la dose de 40 mg/kg par voie intrapéritoniale (96). Les contractions ont été enregistrées au moyen d'un ballonet introduit dans l'intestin au niveau du duodénum et mis en relation avec un tambour enregistreur de Marey. La pression artérielle était enregistrée au niveau de la carotide au moyen d'un manomètre à mercure. Le spasme duodénal était réalisé par la perfusion lente d'une solution de chlorure de baryum injectée à la concentration de 0,1 mg/kg à la vitesse de 1 cm^3 par minute. L'étalon de référence était le chlorhydrate de papavérine.

* non commercial.

b) Actions sur le système cardio-vasculaire et le système nerveux autonome (97)

- action sur la pression artérielle du Chien et du Chat vis à vis de l'adrénaline et de la noradrénaline (Cf 2-b).

- action sur le système nerveux central - Potentialisation du sommeil à l'hexobarbital chez la Souris (Cf 2-c).

Toxicité aiguë

La toxicité a été déterminée comme pour les dérivés tétrahydrogénés benzylés en 1 et N-méthylés selon la méthode de LITCHFIELD et WILCOXON (94). Les différents résultats ont été comparés à la toxicité de la Yohimbine.

4) Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 et tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines* 16 ; 17

Tableau IV

a) Recherche des effets spasmolytiques du type papavérinique.

La recherche des effets spasmolytiques a été faite in vitro sur le duodénum isolé du Rat comme pour les dérivés benzylés en 1 correspondants (voir 1-a).

La comparaison a été faite avec le chlorhydrate de papavérine pris comme référence.

b) Détermination de la toxicité aiguë par voie intraveineuse.

Comme pour les benzyl-3 isoquinoléines, la toxicité aiguë a été déterminée par la méthode de MILLER et TAINTER citée par

* Partie de travail pharmacologique réalisée par Madame le Professeur O. FOUSSARD-BLANPIN et Mademoiselle G. ERNOUF dans le laboratoire de Pharmacodynamie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Tours.

VALETTE (89) (Voir 1-b).

5)- Diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléines* 19

Tableau V

Etude in vitro

a) Activité antispasmodique : Cf. 2-a).

b) Etude du débit coronaire

Méthode de LANGENDORFF (95) Cf 3-b).

Etude in vivo

a) Activité antispasmodique

- Etude sur la motivité intestinale dhez le Chien après perfusion de chlorure de baryum. Cf. 3-In vivo, a).

b) Action sur le système cardio-vasculaire et le système nerveux autonome.

Action sur la pression artérielle du Chien et du Chat vis à vis de l'adrénaline, de la noradrénaline.

c) Action sur le système nerveux central :

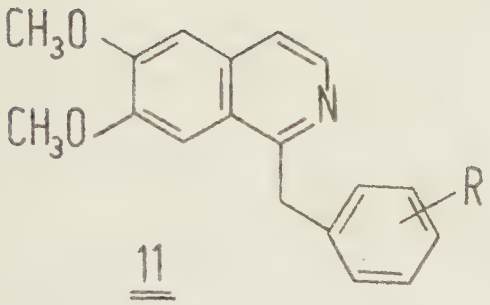
- Potentialisation du sommeil à l'hexobarbital chez la Souris: Cf. 2-c).

Toxicité aiguë Cf. 2-e).

* Partie du travail pharmacologique réalisée par Monsieur le Docteur B. DELBARRE dans le service de physiologie des Laboratoires Pfizer-Clin.

T A B L E A U I

Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléines 11.



11

11a R = H

11b R = Cl-2

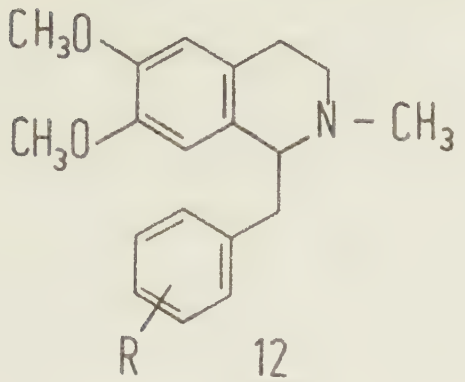
11c R = Cl-4

1 R = CH_3O-3,4 (Papavérine)

	11a, CH_3SO_3H	11b, CH_3SO_3H	11c, CH_3SO_3H	1, HCl
Toxicité aigüe Souris (I.V.) (89)				
- Dose maximale toujours tolérée (mg/kg)	90	Essais non réalisés		10
- Dose minimale toujours mortelle (mg/kg)	120	à cause de la trop		50
- DL 50, selon MILLER et TAINTER (89)	105 ± 3,0	faible solubilité des 2 dérivés.		27 ± 4,5
Effets papavériniques in vitro sur le duodénum de Rat (88)				
- Dose (µg) réduisant de moitié les effets contracturant du $BaCl_2$.	100 - 150	60 - 75	40-75	40 -75

TABLEAU II

Diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 12.



12

12a R = H

12b R = Cl-2

12c R = Cl-4

12d R = CH_3O-3,4 (laudanosine)

1 Papavérine

	12a , HBr	12b, HBr	12c, HBr	12d, eau + HCl	1,HCl
Toxicité aigüe (Souris) (94) I.P. (solvant gomme arabique 10 %) DL 50 mg/kg	55	70	105	70	450
Activité antispasmodique in vitro (iléon de cobaye) $BaCl_2$ (88) (0,1 mg/cm^3) ; DE/50 en µg/cm3 (a)	7,2	2,2	3,1	non testée trop faible solubilité	2,2
Action sur le système cardio-vasculaire du Chat.					
- Dose mg/kg I.V.	10	10	10	10	
- Pression artérielle	↘	↘	0	↘	
- Adrénaline	+	+	+	- -	
- Nor-adrénaline	0	+	0	-	
- Histamine	-	-	0	-	
- Acétylcholine	+	-	-	-	

Action sur le S.N.C. (98) Potentialisation du sommeil chez la Souris	Chloral	Hexobarbital	Chloral	Hexobarbital	Chloral	Hexobarbital	Chloral	Hexobarbital
Dose mg/kg	50	50	50	50	50	50	50	—
Voie	I.P.	I.P.	I.P.	I.P.	I.P.	I.P.	I.P.	—
Résultats	0	+	0	+	0	+	0	—

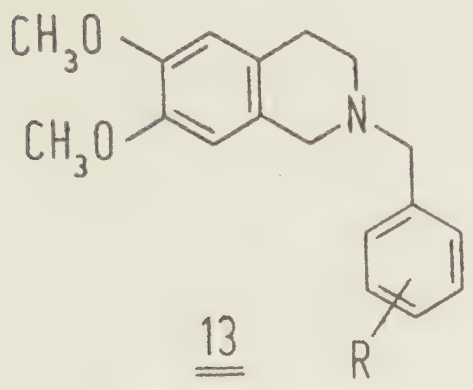
Analgésie (91, 92, 93)	Koster	Eddy	Koster	Eddy	Koster	Eddy	Koster	Eddy
Dose mg/kg	100	300	100	30	100	30	100	—
Voie	P.O.	I.P.	P.O.	I.P.	P.O.	I.P.	P.O.	—
Résultats	0	0	16 %	0	0	0	7 %	—

(a) : DE 50 = Dose efficace qui entraîne une diminution de 50 % des effets spasmogènes du chlorure de baryum et la concentration de 0,1 mg/cm3.

0 : pas d'action ; - : diminution ; + : potentialisation ; ↘ : hypotension.

T A B L E A U III

Diméthoxy-6,7 benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 13.



13

13a R = H
13b R = Cl-2
13c R = Cl-4
13d R = CH_3O-3,4
1 Papavérine
15 Yohimbine
44 Benziodarone (Amplivix)

	13a, HBr	13b, HBr	13c, HBr	13d, HBr	1, HCl	15
Toxicité aigüe (94) DL 50 mg/kg per os	< 1000	1400	> 2500	> 2500	450	80
Activité antispasmodique in vitro (iléon de cobaye) (a) (b) (c) (88)						
- Acétylcholine DE 50 µg/cm3	6,6	—	—	—	6,6	
- Histamine DE 50 µg/cm3	—	—	—	—	14,3	
- $BaCl_2$ DE 50 µg/cm3	8,8	—	—	—	4,00	
Débit coronarien (95)						44
- Dose µg/cm3	0,4	—	5	—	3	0,4
- % d'augmentation	46	—	46	—	62	53
Activité antispasmodique in vivo (d) (96) $BaCl_2$ Dose active mg/kg I.V.	10	sans action	sans action	sans action	10	

Action sur le système cardiovasculaire in vivo (e) (97)	Chien	Chat	Chien	Chat	Chien	Chat	Chien	Chat
Dose mg/kg I.V.	10		10		10		10	
Adrénaline %	↘	-54		-34		-33		-79
Noradrénaline %	-36	-14		-27		-21		-63

Action sur le S.N.C. Potentialisation du sommeil à l'hexobarbital chez la Souris (f) (99)				
Dose mg/kg I.P.	50	50	50	50
- Nombre animaux	10	8	8	8
- Durée moyenne du en mn.	36	29	30	31

(a) (b) (c) : DE 50 = Dose efficace qui entraine une diminution de 50 % des effets spasmogènes de l'acétylcholine, de l'histamine, du chlorure de baryum, aux concentrations respectives de 0,05 mg/cm^3 pour l'acétylcholine, l'histamine et de 50 mg/cm^3 pour le $BaCl_2$.

(d) : la dose active correspond pour chaque composé à la suppression des spasmes provoqués chez le Chien anesthésié après perfusion intestinale continue de 0,1 mg/kg de chlorure de baryum.

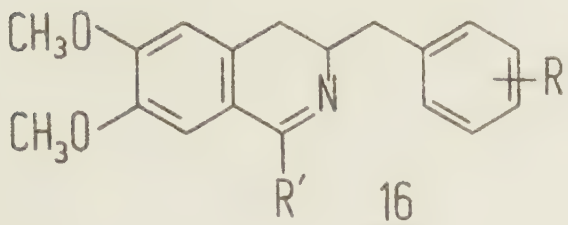
(e) : déterminé chez le Chat et le Chien anesthésiés au pentobarbital à la dose de 40 mg/kg I.V. et après administration de 0,004 mg/kg d'adrénaline ou de noradrénaline par voie intraveineuse.

(f) Produits administrés 15 mn avant l'hexobarbital 100 mg/kg.
Solvant : gomme arabique 10 %.

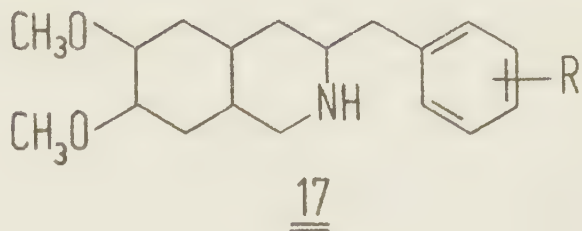
0 : pas d'action ; - : diminution ; + : potentialisation.
↗ : hypertension ; ↘ : hypotension.

TABLEAU IV

Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 - tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines, 16, 17.



16



17

16a R = H R' = H

16b R = Cl-2 R' = H

16c R = Cl-4 R' = H

16d R = CH_3O-3,4 R' = H

16e R = Cl-2, R' = CH_3

17a R = H

17b R = Cl-2

17c R = Cl-4

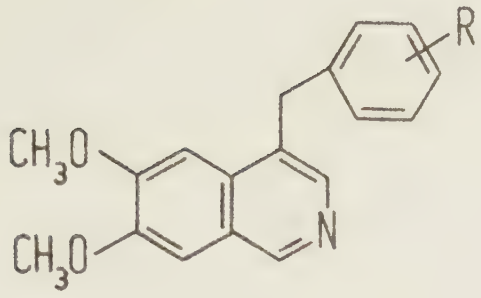
17d R = CH_3O-3,4

1 Papavérine

	16a HBr	16b HBr	16c HBr	16d HBr	16e HBr	17a HBr	17b HBr	17c HBr	17d HBr	1,HCl
Toxicité aigüe (I.V.) (89) Souris										
- Dose maximale toujours tolérée mg/kg	20	40	40	100	10	50	La trop faible solubilité des sels n'a pas permis de déterminer leur toxicité			10
- Dose minimale toujours mortelle mg/kg	50	80	80	140	30	80				50
- DL 50 (MILLER et TAINTER(89))	34 ± 3,0	58 ± 3,1	57 ± 3,1	115 ± 5,0	18 ± 2,8	58 ± 4,1				27 ± 4,5
Effets papavériniques in vitro sur le duodénum de rat (88)	130	100	110	170	110	90	300	250	100	30
- Dose (µg/kg) réduisant de 50 % les effets contracturants du $BaCl_2$.	140	110	120		120	100	400	300	100	40

T A B L E A U V

Diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléines 19.



19

19a R = H ; R' = H
19b R = Cl-2 ; R' = H
19c R = Cl-4 ; R' = H
19d R = CH_3O-3,4 ; R' = H
19e R = Cl-2 ; R' = CH_3

1 Papavérine

44 Benziodarone (Amplivix)

	19a,HBr	19b,HBr	19c,HBr	19d,HBr	19e,HBr	1,HCl	44
Toxicité aigüe DL 50 mg/kg per os (94)	2300	>2500	>2500	>2500	>2500	450	
Activité antispasmodique in vitro (iléon de cobaye) (a) (b) (c)							
- ACH , ED 50 µg/cm3	3,6	1,8	1,8	——	2,55	6,6	
- Histamine ED 50 µg/cm3	3,5	2,4	2,8	——	2,6	14,3	
- $BaCl_2$ ED 50 µg/cm3	2,7	4,4	4,4	——	2,2	4,0	
Débit coronarien (95)							
- Dose µg/cm3	0,4	0,4	0,4	——	0,4	3	0,4
- % d'augmentation	52	46	46	——	47	62	53
Activité antispasmodique in vivo (d) (96) $BaCl_2$							
- Dose active mg/kg I.V.	5	10	10	10	10	5	
Action sur le système cardiovasculaire (e) in vivo	chien / chat	chien / chat	chien / chat	chien / chat		chien / chat	
- Dose mg/kg	10 / 10	10	10 / 10	10		10	
- Adrénaline %	+83 / +16	0	-46 / -64	-44		-42	
- Noradrénaline %	+30 / 0	0	+19 / -46	-34		-74	
Action sur le S.N.C. - Potentialisation du sommeil à l'hexobarbital chez la Souris (f).							
- Dose mg/kg I.P.	50	50	50	50	——	50	
- Nombre d'animaux	16	7	8	8	——	20	
- Durée moyenne du sommeil mn	37	33	65	28	——	45	

(a) (b) (c) : ED 50 = Dose efficace qui entraîne une diminution de 50 % des effets spasmogènes de l'acétylcholine, de l'hystamine, du chlorure de baryum, aux concentrations respectives de 0,05 mg / cm^3 pour le $BaCl_2$.

(d) : La dose active correspond pour chaque composé à la suppression de spasmes provoqués chez le Chien anesthésié après perfusion intestinale continue de 0,1 mg/kg de chlorure de baryum.

(e) déterminé chez le chat et le chien anesthésiés au pentobarbital à la dose de 40 mg/kg I.V. et après administration de 0,004 mg/ kg d'adrénaline ou de noradrénaline par voie intraveineuse.

(f) produits administrés 15 mn avant l'hexobarbital 100 mg/kg solvant : gomme arabique 10 %.

0 : pas d'action ; - : diminution ; + : potentialisation ;

↗ : hypertension; ↘ : hypotension.

- Chapitre V -

ETUDE PHARMACOLOGIQUE. RESULTATS

Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléines 11. Le méthane sulfonate de la diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléine, seul dérivé dont la solubilité soit suffisante pour permettre une étude in vivo, a présenté une toxicité aiguë deux fois plus faible que celle de la papavérine et une DL50 quatre fois moindre.

In vitro, sur le duodénum de Rat, vis-à-vis du chlorure de baryum, ces composés ont montré une activité antispasmodique comparable à celle de la papavérine en ce qui concerne le les isomères ortho chloré 11b et para chloré 11c, deux fois plus faible pour le composé sans substituant 11a .

Diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 12.

In vivo, la toxicité de ces composés déterminée chez la souris par voie intrapéritonéale est cinq à dix fois plus élevée que celle de la papavérine, sauf celle de la laudanosine (diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3,4') benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-isoquinoléine) qui est environ quatre fois plus toxique.

In vitro, sur l'iléon de Cobaye vis à vis du chlorure de baryum, les composés ortho chloré 12b et para chloré 12c ont présenté une activité antispasmodique comparable à celle de la papavérine, alors que le dérivé non substitué 12a est trois fois moins actif.

Du point de vue analgésique, ces dérivés ne présentent aucune activité appréciable. Le test mettant en oeuvre la potentialisation du sommeil à l'hexobarbital et au chloral chez la souris a révélé l'absence d'action de ces composés sur le système nerveux central.

Leur activité adénolytique a été mise en évidence sur la pression artérielle du Chat et du Chien. A la dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse, tous ces composés potentialisent l'action de l'adrénaline, à l'exception de la laudanosine qui l'inhibe. Il est à remarquer des effets variables avec la noradrénaline, l'histamine et l'acétylcholine.

Diméthoxy-6,7 benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4, isoquinoléines 13. Chez la souris, la toxicité de ces composés, déterminée par voie orale, est environ trente fois moindre que celle de la yohimbine et cinq fois moindre que celle de la papavérine.

In vitro, sur l'iléon du Cobaye, vis à vis de l'acétylcholine, de l'histamine et du chlorure de baryum ces composés ne présentent aucune activité antispasmodique appréciable. De même, in vivo, vis à vis du chlorure de baryum, ils ne sont pas non plus intéressants. Du point de vue adrénolytique, à la dose de 10 mg.Kg par voie intraveineuse, chez le Chat, ces produits et plus particulièrement les dérivés ortho-chloré 13b et para-chloré 13c, inversent l'action de l'adrénaline. Il a été également déterminé que ces composés étaient, au moins jusqu'à un certain point, dépourvus des effets secondaires qui affectent quelquefois de façon génante les possibilités d'utilisation de certains sympathicolytiques courants. En particulier, le test de WINTER (98) mettant en oeuvre la potentialisation du sommeil à l'hexobarbital chez la Souris, a montré une absence pratique d'action sur le système nerveux central, même à des doses importantes.

Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléines 16. Leurs toxicités sont un peu plus faibles que celle de la papavérine en ce qui concerne la dose minimale mortelle (à l'exception du dérivé 16d, trois fois

moins toxique et du composé 16e, une fois et demie plus toxique). La DL 50 est sensiblement plus élevée que celle de la papavérine (à l'exception du composé 16d, cinq fois moins toxique).

In vitro, sur le duodénum de Rat, l'activité antispasmodique est trois à quatre fois moindre que celle de la papavérine ; les dérivés benzylé 16a et diméthoxylé 16d étant les moins actifs.

Diméthoxy-6,7 benzyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 17. Seule la toxicité du composé 17a a été déterminée, les bromhydrates des autres dérivés étant trop peu solubles pour le permettre. En ce qui concerne, la DL50, 17a est deux fois moins toxique que la papavérine.

Comparée, in vitro, à celle de la papavérine, sur le duodénum de Rat, l'activité antispasmodique est trois fois moindre pour le dérivé benzylé 17a, dix fois moindre pour l'orthochloré 17b, huit fois moindre pour le parachloré 17c et trois fois moindre pour le diméthoxylé 17d.

Diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléines 19. Chez la Souris, la toxicité de ces composés, déterminée par voie orale, est cinq fois plus faible que celle de la papavérine.

In vitro, sur l'iléon de Cobaye vis à vis de l'acétylcholine, de l'histamine et du chlorure de baryum, ces composés se sont montrés trois à fois plus actifs que la papavérine. Toutefois, il est à remarquer que le méthanesulfonate du dérivé para-chloré 19c ne présente qu'une activité égale aux deux tiers de celle de la papavérine lorsqu'il est testé sur le duodénum de Rat, alors que le bromhydrate de ce même dérivé, testé sur l'iléon de Cobaye, a montré une activité trois fois supérieure à celle de l'alcaloïde.

Sur le coeur isolé, selon la méthode de LANGENDORFF, l'activité des composés en question est sensiblement égale à celle de la "benziodarone" (Ethyl-2 benzo-3 furanyl hydroxy-4 diiodophényl-3,5 cétone), et dix fois plus importante que celle de la papavérine.

In vivo, la mobilité intestinale du Chien, enregistrée après perfusion au chlorure de baryum, a montré que ces composés conservaient l'activité antispamodique décelée in vitro. En outre, il a été constaté que même à des doses importantes, ils n'avaient aucune action sur le système nerveux central (potentialisation du sommeil).

RELATIONS "STRUCTURE-ACTIVITE" ET CONCLUSIONS

L'analyse de ces résultats pharmacologiques montré, qu'en règle générale, la fixation d'un atome de chlore sur le cycle du groupement benzyle renforce favorablement l'activité antispasmodique ou adrénolytique des molécules isoquinoléiques benzylées, la toxicité n'étant pas notablement augmentée par la présence de cet halogène. Les dérivés fluorés correspondants sont, en revanche, beaucoup plus toxiques et moins actifs, bien que leur action reste comparable à celle de la papavérine pour les benzyl-1 dihydro- et benzyl-1 tétrahydroisoquinoléines, à celle de la yohimbine pour les benzyl-2 tétrahydroisoquinoléines (30)

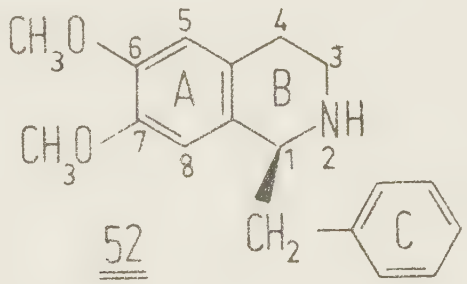
L'hydrogénation totale ou partielle de l'hétérocycle, ainsi que la N-méthylation diminuent l'activité des actions antispasmodiques, sans affecter notablement la toxicité. Cette constatation est en parfait accord avec les observations signalées dans la littérature (21, 14, 16).

Les positions du groupement benzyle les plus favorables à l'activité antispasmodique sont les sommets 1 et 4 de l'hétérocycle isoquinoléique. Les benzyl-3 dihydro- et benzyl-3 tétrahydro-isoquinoléines ont une activité moindre et les benzyl-2 tétrahydro-isoquinoléines en sont totalement dépourvues, mais sont, en revanche, très nettement sympathicolytiques. Bien que leur molécule soit superposable à celle des benzyl-2 tétrahydro-isoquinoléines, les benzyl-3 dihydro- et benzyl-3 tétrahydro-

isoquinoléines n'exercent pas d'actions adrénolytiques, contrairement à ce que notre hypothèse de travail pouvait laisser espérer.

Afin de serrer de plus près la topographie des molécules actives, nous avons tenté de déterminer par R.M.N. leur conformation la plus stable. Les difficultés d'interprétation spectrale, notamment pour les composés partiellement hydrogénés (benzyl-3 dihydro isoquinoléines) et tétrahydrogénés (benzyl-3 tétrahydroisoquinoléines ; benzyl-2 tétrahydroisoquinoléines), nous ont permis de préciser seulement les conformations des benzyl-1 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléines, benzyl-1 isoquinoléines et benzyl-4 isoquinoléines.

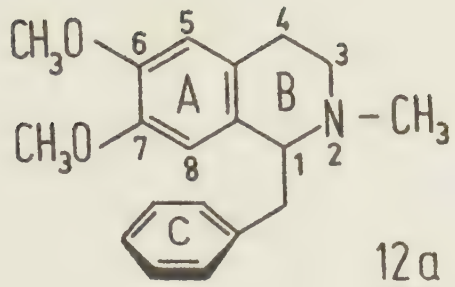
Des résultats obtenus c en R.M.N., DALTON, CAVA, BUCK et FRAENKEL (86, 87), ont déduit que la conformation préférentielle de la diméthoxy-6,7 benzyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 52 est celle dans laquelle le cycle C est le plus éloigné du cycle A.



52

En effet, les deux protons aromatiques en 5 et 8 se manifestent par un singulet à 6, 61 ppm, tandis que les déplacements chimiques des deux méthoxyles en 6 et 7 sont presque équivalent (3,84 ppm et 3,78 ppm).

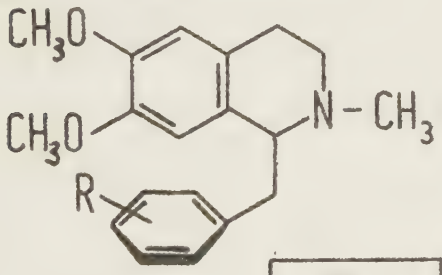
Par contre, le spectre du dérivé N-méthylé correspondant 12a montre que le méthyle porté par l'azote exerce une répulsion stérique suffisante pour rejeter C vers A.



12a

Par son cône d'anisotropie diamagnétique, le cycle C agit sur le proton en 8 et sur le méthoxyle en 7. Cet effet est nettement observé : le signal du proton en 5 est à 6,57 ppm, ce qui est normal, alors que celui du proton en 8 est décalé vers les champs forts, à 5,99 ppm au lieu de 6,61 dans le dérivé non méthylé 52. De la même façon, le méthoxyle en 6 se manifeste normalement à 3,82 ppm, tandis que le signal du méthoxyle en 7 est déplacé vers les champs forts à 3,52 ppm (86, 87).

Nous avons vérifié ces considérations pour nos propres composés N-méthylés tétrahydrogénés et en particulier pour le composé 12a précédemment étudié (86, 87).

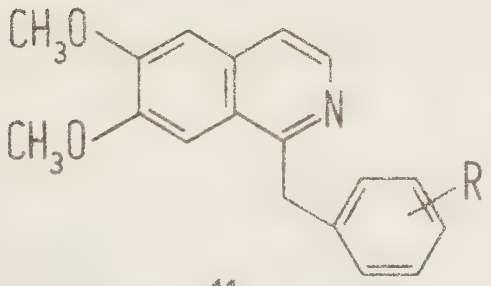


12a R = H
12b R = Cl-2'
12c R = Cl-4'
12d R = CH_3O en 3',4'

	H5	H8	CH_3-O-6	CH_3-O-7
12a (86,87)	6,57	5,99	3,82	3,52
12a	6,50	5,90	3,84	3,46
12b	6,53	5,90	3,83	3,50
12c	6,00	5,96	3,76	3,56
12d	6,50	6,00	$(CH_3O)_3$-6,3',4' 3,83 ; 3,80 ; 3,80	3,36

A partir des conclusions de CAVA, FRAENKEL et DALTON, nous avons cherché à définir la position privilégiée du groupe benzyle, également dans nos benzyl-1 isoquinoléines non hydrogénées. Si le cycle C était situé sous le cycle A, il devrait agir sur le méthoxyle en 7 et sur le proton en 8. Dans le cas contraire, les deux méthoxyles en 6 et 7 se manifestent par des signaux très voisins et les protons 5 et 8 donneront un même singulet ou deux singulets très rapprochés. L'analyse des spectres de R.M.N. de nos dérivés benzyl-1 isoquinoléiques, montre que les valeurs des déplacements chimiques correspondant aux méthoxyles en 6 et 7 sont particulièrement proches, leur différence (de l'ordre de 0,10 ppm) étant très comparable à celle que l'on observe pour ces mêmes groupements dans les benzyl-1 tétrahydroisoquinoléines.

Il ne nous a pas été donné d'analyser les déplacements des signaux des protons 5 et 8 qui sortent dans le massif des protons aromatiques, pour cette série de dérivés. Des déplacements chimiques observés pour les méthoxyles, il est possible de conclure que la conformation la plus probable des benzyl-1 isoquinoléines est identique à celle des benzyl-1 tétrahydroisoquinoléines : le groupement benzyle de la molécule se trouve rejeté vers l'azote hétérocyclique.



11

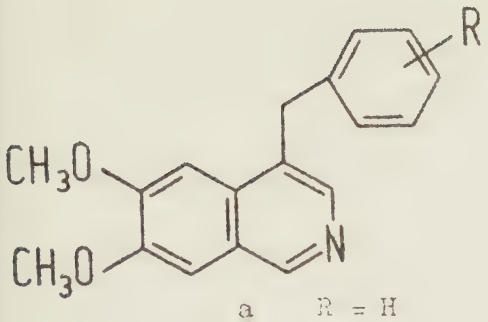
11a	R = H
11b	R = Cl-2'
11c	R = Cl-4'
11d	R = $(CH_3O)_2$-3',4'

	CH_3-O en 6 et 7	Δ ppm
52 (86,87)	3,84 et 3,78	0,06
11a	3,93 et 3,80	0,13
11b	4,03 et 3,93	0,10
11c	3,93 et 3,83	0,10
11d	CH_3-O en 6,7 et 3',4' 4,00 ; 3,92 ; 3,83 ; 3,79	

Pour les benzyl-4 isoquinoléines, nous avons appliqué le même raisonnement : si le cycle C de la molécule se trouve au dessus du cycle A, il doit influer sur le méthoxyle en 6 et le proton en 5. Dans le cas contraire, les deux méthoxyles en 6 et 7 doivent se manifester par des valeurs très proches ; de même, les signaux des protons en 5 et 8 doivent se présenter sous l'aspect d'un singulet ou de deux singulets très rapprochés.

Des résultats obtenus, il ressort que les valeurs des déplacements chimiques des méthoxyles en 6 et 7 sont particulièrement proches, leur différence étant de l'ordre de 0,11 ppm. Les protons en 5 et 8 n'ont pas pu être analysés car leur signaux se confondent avec le massif des protons aromatiques.

Ainsi, comme pour les benzyl-1 isoquinoléines, on peut conclure des déplacements chimiques observés pour les méthoxyles, que la conformation la plus probable des benzyl-4 isoquinoléines est celle pour laquelle le groupement benzyle se trouve rejeté vers l'azote hétérocyclique.



19 a R = H
b R = Cl-2'
c R = Cl-4'
d R = $(CH_3O)_2$-3',4'

	$(CH_3-O)_2$-6,7	Δ ppm
19a	3,98 et 3,85	0,13
19b	4,06 et 3,93	0,13
19c	3,99 et 3,86	0,13
19d	6,7 , 3',4' 3,96 ; 3,83 3,76 ; 3,70	

La conformation des benzyl-4 isoquinoléines étant semblable à celle des benzyl-1 isoquinoléines et de la papavérine, on s'explique fort bien que ces deux séries de dérivés présentent une activité au moins égale, supérieure même pour certains d'entre eux, à celle de l'alcaloïde, leur condition de fixation sur le récepteur étant très probablement identique.

Néanmoins, une action spasmolytique plus intense s'observe pour la série des benzyl-4 isoquinoléines et particulièrement pour les isomères ortho et para-chlorés lorsque ces différents composés sont testés sur l'iléon isolé de Cobaye.

Dans le cas des benzyl-1 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléines dont la conformation est différente de celle de la papavérine, l'action est beaucoup plus faible. Toutefois, il nous semble hazardeux de prétendre que, seule la structure aporphinique potentielle de la molécule est responsable de cette baisse d'activité. Il ne faut pas oublier, comme nous le remarquions précédemment, que la méthylation sur l'azote et l'hydrogénation totale de l'hétérocycle suffisent pour entraîner cette décroissance d'action.

D'autre part, il nous a semblé intéressant de savoir si la présence du noyau benzénique du groupement benzyle de nos molécules

est indispensable pour la manifestation de l'activité antispasmodique. Dans ce but, nous avons testé le bromhydrate de diméthoxy-6,7 méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine. Etudié sur le duodénum de Rat vis à vis du chlorure de baryum, il s'est révélé trois fois moins actif que la papavérine pour une toxicité deux fois plus importante. Toutefois, ces résultats ne permettent pas de dégager un élément utile pour notre discussion, car ce composé manifeste une activité antispasmodique qui est même supérieure à celle de la diméthoxy-3',4' benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine.

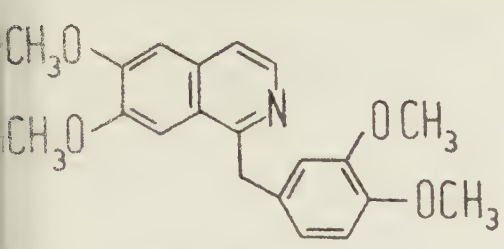
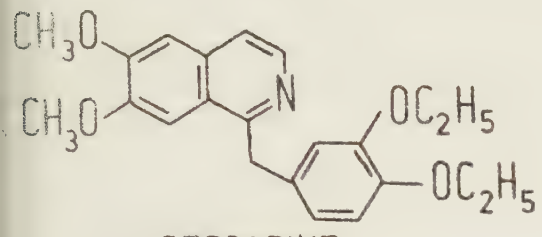
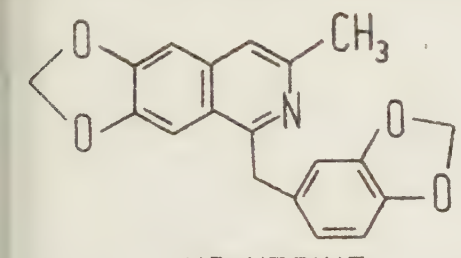
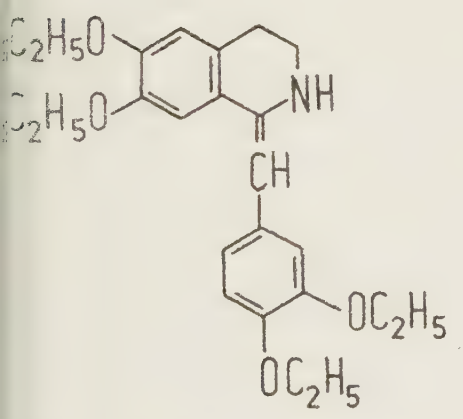
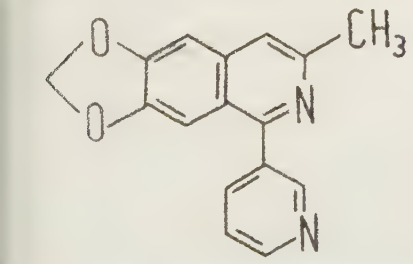
En conclusion, les résultats pharmacologiques montrent que l'approche de la nature et de la géométrie du récepteur biologique de la papavérine est particulièrement délicate. En effet, la molécule benzyl-isoquinoléique peut subir des modifications plus ou moins profondes (hydrogénation partielle ou totale de l'hétérocycle, alcoylation à l'azote, déplacement du groupe benzyle) sans que l'activité antispasmodique soit supprimée, sauf dans le cas des benzyl-2 tétrahydroisoquinoléines. Toutefois, pour ces dernières, une réserve s'impose : le dérivé benzylé non substitué présente une activité in vitro comparable à celle de la papavérine vis à vis de l'acétylcholine et deux fois plus faible vis à vis du chlorure de baryum lorsqu'il est testé sur l'iléon isolé de Cobaye.

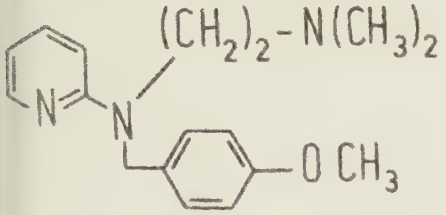
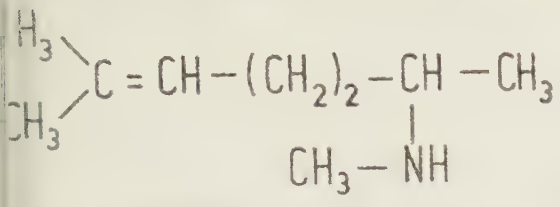
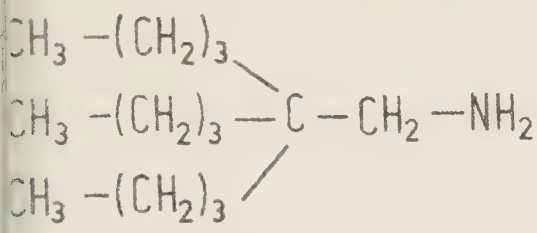
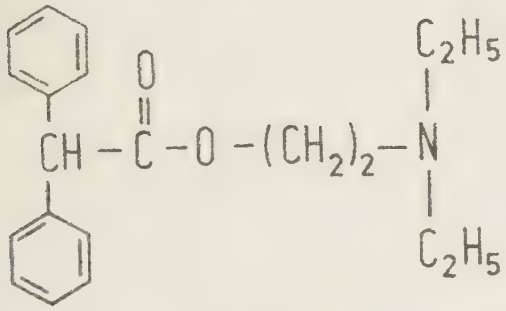
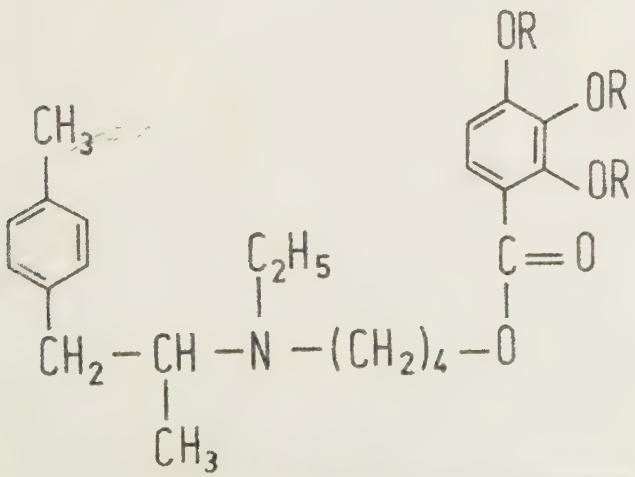
Ce que l'on peut suggérer, c'est que la planéité de l'ensemble isoquinoléique et la position du groupe benzyl en β par rapport à l'azote semble favoriser une réponse pharmacologique plus marquée au niveau du récepteur biologique. Les composés pour lesquels le groupement benzyle est en α par rapport à l'azote (benzyl-1 et benzyl-3-dihydro et -tétrahydro-isoquinoléines) semblent provoquer au niveau du récepteur une réponse comparable à celle de la papavérine.

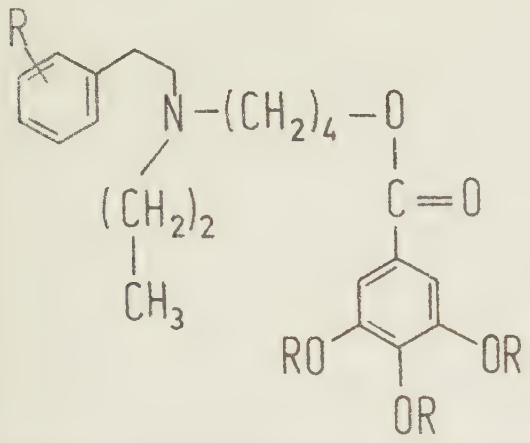
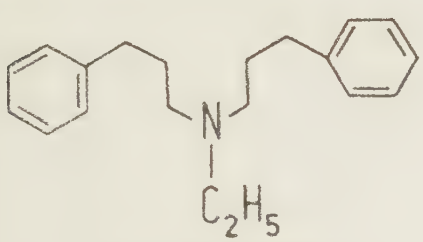
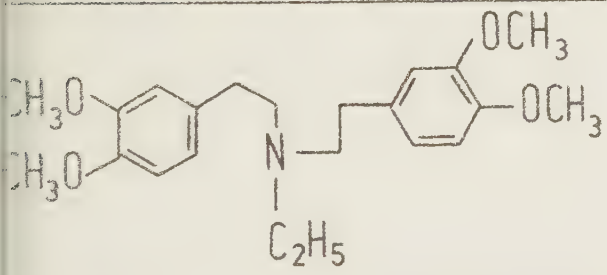
Par contre, l'alcoylation de l'azote par le groupement benzyle dans le cas des benzyl-2 tétrahydroisoquinoléines entraîne la fixation de la molécule sur un autre récepteur suscitant une réponse biologique différente qui se traduit, au niveau pharmacologique, par une action sympathicolytique.

Au stade actuel de nos recherches, il semble que l'étude des relations entre la structure et l'activité puisse difficilement guider l'approche de la nature et de la géométrie du récepteur biologique de la papavérine.

En effet, -- tout au long de la littérature, on constate que des corps de structures voisines peuvent avoir des spécificités d'action pharmacologique différentes, alors que des corps de structures différentes peuvent présenter des actions comparables. Dans le cas de l'activité antispasmodique musculotrope du type papavérinique, le tableau suivant étaye bien cette idée et réunit des composés aminés de structures différentes qui possèdent tous une action comparable ou même supérieure à celle de la papavérine.

	ACTIVITÉ ANTISPASMODIQUE	TOXICITE	REFERENCE
 PAPAVERINE	1	1	(99)
 PERPARINE	2	1	(99)
 EUPAVERINE	2	0,5	(99)
	1,5	1,5	(100,101)
	20	≃1	(99)

	ACTIVITÉ ANTISPASMODIQUE	TOXICITÉ	REFERENCE
 MEPYRAMINE	≃1	—	(102)
 OCTINE	5-10	—	(102)
(*) 	≃1	—	(103,104)
 TRANSENTINE	≃1	—	(105)
	4-8	—	(106)

	ACTIVITÉ ANTISPASMODIQUE	TOXICITÉ	REFERENCE
	3	—	(107)
 SPASMAVERINE	3	—	(108, 109, 110)
	1	—	(111)

(*) Seul le naphtol-2 disulfonate-3,6 de l'amine présente un intérêt thérapeutique, le chlorhydrate étant très irritant(103, 104)

- BIBLIOGRAPHIE -

(1) - G. MERCK, Ann., 1848, 66, 125 ; ibid., 1850, 75, 50.

(2) - G. GOLDSCHMIEDT, Monatsh., 1883, 4, 704 ; 1885, 6, 372, 667, 954 ; 1886, 7, 485 ; 1887, 8, 510 ; 1888, 9, 42, 327.

(3) - P. LEBEAU et G. COURTOIS, Traité de Pharmacie chimique, 3e édition, Masson et Cie, Paris, 1947, 4, a) p. 3766 ; b) p. 3770 ; c) p. 3771.

(4) - R. HAZARD, J. CHEYMOL, J. LEVY, J.R. BOISSIER et P. LECHAT, Manuel de pharmacologie, Masson et Cie, Paris, 1969, p. 312.

(5) - G. TSATSAS, Ann. pharm. fr. 1949, 7, 733 ; ibid., 1950, 8, 118.

(6) - G. TSATSAS, Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, p. 884.

(7) - C. HANNA et J.H. SHUTT, Nannyn. Schmiedebergs Arch. exptl. Pathol. Pharmakol., 1953, 220, 43.

(8) - J. VITALI et L. CHIERA, Chimia, 1952, 7, 409 ; Chem. Abstr. 1954, 48, 2076c.

(9) - J.R. GOVINDACHARI et K. NAGARAJAN, Proc. Indian. Acad. Sci., 1955, 42A, 136 ; Chem. Abstr., 1956, 50, 7804g.

(10) - A. QUEVAULLIER, Ann. Pharm. fr., 1947, 5, 464.

(11) - A. QUEVAULLIER, Anesth. Analg., 1946-1949, 6, 310.

(12) - A. QUEVAULLIER et S. GARCETS, C.R. Soc. Biol., 1950, 144, 165 ; Thérapie, 1950, 5, 69 Anesth. Analg., 1950, 7, 404.

(13) - A. QUEVAULLIER et M. CHOIX, Thérapie, 1954, 9, 64.

(14) C. VIEL, R. DORME et P. RUMPF, Bull. Soc. Chim. fr., 1966, 6, 1956.

(15) - C. VIEL, P. RUMPF, R. DORME, R. MORIN, D. VIGIER et C. MENILLET, Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, 9, 2582.

(16) - S. HUNAVALLI, G.A. BHAT et C. VIEL, Bull. Soc. Chim. fr. 1966, 3311.

(17) - V. BRUCKNER et A. FODOR, Ber., 1938, 71, 541 ; ibid., 1943, 76, 1216.

(18) - V. BRUCKNER et A. FODOR, Ann., 1935, 518, 226.

(19) - J. STANTON PIERCE, Medicinal Chemistry, 2e Edition A. BURGER Interscience Publishers, New-York, p. 463.

(20) - A. LESPAGNOL, D. BAR, C. LESPAGNOL et M. DANTREVAUX, Quelques aspects de la chimie des médicaments, Masson et Cie, p. 156-171.

(21) - M. UEDA, S. MATSUMARA, S. KIMOTO, S. MATSUDA, T. MINESHITA, Shionogi Kenkyotro Nempo, 1960, 10, 31.

(22) - M. WALTER, H. BESENDORF et O. SCHNIDER, Helv. Chim. Acta., 1961, 44, 1546.

(23) - M. WALTER, H. BESENDORF et O. SCHNIDER, Helv. Chim. Acta., 1963, 46, 1127.

(24) - F. KULZ et K.W. ROSENMUND, Klin. Wschr., 1938, 17, 345
Ber., 1939, 72, 19, 2161.

(25) - A. DORNOW et G. PETSCH, Arch. Pharmaz., 1951, 284, 153.

(26) - S. EHRENPREIS, J.H. FLEISCH et T.W. MITTAG, Pharmacol. Rev. 1969, 21, 131.

(27) - E.J. ARIENS, Advan. Drug. Res.,1966, 3, 235.

(28) - A. KOROLKOVAS, Essentials of Molecular Pharmacology, Wiley - Interscience, New-York, 1970, p. 187-264.

(29) - E. PRUDHOMMEAUX, C. VIEL et B. DELBARRE, Chim. Thér., 1971, 5, 358.

(30) - P. BOUVIER, B. MARÇOT, C. VIEL, B. DELBARRE et G. DUMAS, Chim. Thér., 1971, 6, 462.

(31) - S. MUNAVALLI, G.A. BHAT et C. VIEL, Bull. Soc. Chim., 1966, 3311.

(32) - H.P. KAUFFMANN, Médicaments de synthèse, Office International de Librairie, Bruxelles, 1957, p. 178.

(33) - F. MERCIER et J. DELPHAUT, Compt. Rend. Soc. Biol., 1935, 118, 168.

(34) - J. DELPHAUT et J. PARET, Compt. Rend. Soc. Biol., 1935, 119, 107.

(35) - V.R. SCHATZ, Medicinal Chemistry, A. BURGER, Ed. Interscience Publishers, New-York, 1960, p. 75, 2e Ed.

(36) - C. VIEL, Précis de Chimie Thérapeutique, C. HERMANN, Ed., 1969, p.38.

(37) - R. CAMPBELL, R.D. HAWORTH, et W.H. PERKIN, J. Chem. Soc., 1926, 1,32.

(38) - A. BISCHLER et B. NAPIERALSKY, Ber., 1893, 26, 1903.

(39) - W.M. WHALEY et T.R. GOVINDACHARI, Organic Reactions, J. Whiley and sons, New-York, 1951, 6, 74.

(40) - L.E. CRAY et D.S. TARBELL, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2783.

(41) - H. FEHNER, J.Prakt. Chem., 1900, 62 (2), 554.

(42) - K. KINDLER et W. PESCHKE, Arch. Pharm., 1934, 272, 236.

(43) - L. VELLUZ, Substances Naturelles de Synthèse, Masson et Cie, Paris, 1953, 5, p. 33-51.

(44) - A. PICTET et H. FINKELSTEIN, Ber., 1909, 42, 1979.

(45) E. SPATH et A. BURGER, Ber, 1927, 60, 704.

(46) - V. HARLAY, C. R. Acad. Sci., 1947, 224, 568.

(47) - F. L. PYMAN, J. Chem. Soc., 1909, 9, 1758.

(48) - A. DOBROWSKY, Monatsh., 1951, 82, 140.

(49) - K.W. ROSENMUND, M. NOTHNAGEL et H. RIESENFELDT, Ber?, 1927, 60, 392.

(50) - C. MANNICH et O. WALTHER, Arch. Pharm., 1927, 265 (8), 1.

(51) K.W. ROSENMUND, Ber., 1913, 46, 1034.

(52) - A. PICTET et A. GAMS, Ber., 1910, 43, 2384.

(53) - A. PICTET et A. GAMS, C. R. Acad. Sci., 1909, 149, 210.

(54) - D.E. WORRAL, Organic Syntheses, Vol. 9, p. 67, J. Wiley and sons, New-York, 1929. Ber., 1911, 44, 2480

(55) - A. PICTET et T. SPENGLER, Ber., 1911, 44, 2030 ; Organic Reactions, 1951, 6, 151.

(56) - J.S. BUCK, J.Amer. Chem. Soc., 1934, 56, 1769.

(57) -A.M. ANTHONY-BARBIER, J. Rech. CNRS, 1955, n°32, 319.

(58) - S. SUGASAWA, K. KAKEMI et H. KAZUMI, Ber., 1940, 73, 782.

(59) - B.B. DEY et V.S. RAMANATHAN, Proc. Natl. Inst. Sci. India, 1943, 9, 193.

(60) - W.M. WHALEY et T.R. GOVINDACHARI, Organic reactions, Vol. VI, p. 94.

(61) - W. POLLMANN et SCHRAMM, Biochim. Biophys:Acta, 1964, 80, 1.

(62) - R. PIRIA, Ann. Chem., 1856, 100, 104.

(63) J. KNABE et J. KUBITZ, Angew. Chem., (Int. Ed.), 1963, 2, 689; Arch. Pharm., 1964, 297, 129.

(64) - J. KNABE et N. RUPPENTHAL, Arch. Pharm., 1964, 297, 141.

(65) - J.M. BOBBITT, D.P. WINTER et J.M. KIELY, J. Org. Chem., 1965, 30, 2459.

(66) - M. SAINSBURY, S.F. DYKE, D.W. BROWN, W.G.D. LUGTON, Tetrahedron, 1968, 24, 427.

(67) - a) N. VINOT, Ann. Chim. (Paris), 1958, 3, 461.
b) N. VINOT et R. QUELET, Bull. Soc. Chim. Fr., 1959, 1164.

(68) - J.M. BOBBITT et J.C. SIH, J. Org. Chem., 1968, 33, 856.

(69) - S.F. DYKE et M. SAINSBURY, Tetrahedron, 1967, 23, 3161.

(70) - S.F. DYKE, M. SAINSBURY et B.J. MOON, Tetrahedron, 1968, 24, 1467.

(71) - W.J. GENSLER, K.T. SHANASUNDAR et S. MARBURG, J. Org. Chem., 1968, 33, 2861.

(72) - D.W. BROWN, S.F. DYKE et M. SAINSBURY, Tetrahedron, 1969, 25, 101.

(73) - C. POMERANTZ, Monatsh., 1893, 14, 116.

(74) - P. FRITSCH, Ber., 1893, 26, 419.

(75) - W. J. GENSLER, Organic Reactions, J. Wiley and sons, New-York, 1951, 6, 191.

(76) - F. ELOY et A. DERYCKERE, Chim. Tér., 1969, 6, 469.

(77) - A.W. SANSGSTER et K.L. STUART, Chem. Reviews, 1965, 65, 68.

(78) - A.I. SCOTT, Interpretation of the ultraviolet spectra of natural products, Pergamon Press, Oxford, 1964, p. 189.

(79) - J. MATHIEU et R. PANICO, Mécanismes réactionnels en chimie organique, Ed. Hermann, p. 452.

(80) - L. BIRKOFER, S.M. KIM et H.D. ENGELS, Ber., 1962, 95, 1495.

(81) - A. G. COOK, Enamines, Marcel Dekker Inc., New-York, 1969, p. 157.

(82) - L.A. PAQUETTE, Tetrahedron Letters, 1965, 1291.

(83) - R.J. LEFKOWITZ, E. HABER et D. O'HARA, Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., 1972, 69, 2828.

(84) - P. CUATRE CASAS, G.G. GLENNER, G. ILLIANO, C. ISERSKY, F.KRUG, Proc. Nat. Acad. Sci, U.S.A., 1972, 69 (2), 318.

(85) - R. W.OLSEN, J. C. MEUNIER et J.P. CHANGEUX, Febs Letters, 1972 Vol. 28, n° 1, 96.

(86) - D.R. DALTON, M.P. CAVA et K.T. BUCK, Tetrahedron Letters, 1965, 2687.

(87) - G. FRAENKEL, M.P.CAVA et D.R. DALTON, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 329.

(88) - R. MAGNUS, Archiv für die Gesammte Physiologie Des Meuschen und der Thiere, 1904, 102, 123.

(89) - G. VALETTE, Précis de Pharmacodynamie, p. 63, Masson, et Cie, Ed. Paris.

(90) - G. VALETTE, Ibid., p. 204.

(91) - R. KOSTER et M. ANDERSON, Fed. Proc., 1959, 18, 412.

(92) - N.B. EDDY, C. FUHRMEISTER TOUCHBERRY et J.E. LIEBERMAN, J. Pharmacol. exper. Therap., 1950, 98, 121.

(93) - N.B. EDDY et D. LEIMBACH, J. Pharmacol. exper. Thérap., 1953, 107, 385.

(94) - J.T. LITCHFIELD Jr. et F. WILCOXON, J. Pharmacol. exp. Therap., 1949, 96, 99.

(95) - O. LANGENDORFF, Archiv für die Gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere, 1895, 61, 291.

(96) - J. HIDALGO et C.R. THOMPSON, Arch. Internation. Pharmacodyn., 1965, 153, 105.

(97) - J.H. BURN, Practical Pharmacology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1952.

(98) - C.A. WINTER, J. Pharmacol. exper. Therap., 1948, 94, 7.

(99) - A. DOBROWSKY, Monatsch, 1951, 82, 122.

(100) - I. GONDA, Gyogyszereszet, 1963, 7, n°11, 432.

(101) - CHINOIN, Gyogyszer, Brevet belge, 621.917, 14 déc. 1972, Chem. Abstr., 1963, 59, 8793.

(102) - G. VALETTE, Précis de Pharmacodynamie, p. 234, Masson et Cie, Ed., Paris.

(103) - H. MUGGE, Klin. Wschz., 1933, 2, 381.

(104) - K. JUNKMANN, Arch. Expt. Path. Pharm., 1940, 195, 175.

(105) - J.D.P. GRAHAM et S. LAZARUS, J. Pharmacol. expt. Therap., 1940, 69, 331.

(106) - T. KRALT, W.J. ASMA et H.D. MOED, Rec. Trav. Chim. P.B., 1961, 80, 431.

(107) - T. KRALT, H.D. MOED, W. CLAASSEN, T.W.J. HENDRICKSEN, A. LINDNER, H. SELZER, K. BRUCKE, G. HERTTING et G. GOGOLAK, Nature, 1960, 188, 1108.

(108) - W. BUTH, F. KULZ et K.W. ROSENMUND, Ber., 1939, 72B, 19.

(109) - F. KULZ, K.W. ROSENMUND, E. KAYSER, O. SCHWARZHAUPT et H. SOMMER, Ber., 1939, 72B, 2161.

(110) - A. DORNOW et G. PETSCH, Arch. Pharm., 1951, 284, 153.

(111) - A. NOVELLI et H. HUIDOBORO, Ann. Pharm. Fr., 1963, 21, 821.

CHAPITRE VI

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur appareil Büchi-Tottoli (F_T), ou sont des points de fusion instantanée pris au bloc Maquenne (F_M) ou sur un banc Kofler préalablement étalonné (F_K).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés pour les liquides purs et pour les solides en solution dans le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone. L'appareil utilisé est un spectrophotomètre Beckman IR 5A préalablement étalonné à 5,145 μ au moyen d'un film de polystyrène.

Les spectres ultraviolets ont été effectués en solution méthanolique sur spectrophotomètres Cary 15 et Lérès type CR 32.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été pris sur Varian A 60 et Jeol A 60. Le deutérochloroforme étant le solvant et le tétraméthylsilane la référence interne. La pureté des produits obtenus a été également contrôlée par chromatographie sur couche mince de silice G. MerK, d'épaisseur 0,25 mm. Les éluants utilisés seront précisés pour chaque produit et nous donnerons, à titre indicatif, le Rf obtenu, la migration du solvant ayant été effectuée sur une longueur de 10 cm. Dans certains cas, après séchage à l'air afin d'évaporer le solvant, une solution méthanolique de sulfate de berbérine à 5 g / l a été pulvérisée. La révélation de la plaque est ensuite effectuée sous une lampe UV Rotax, Paris-Labo, type UV 57. Il est à noter que les Rf des sels de bases isoquinoléiques sont identiques à ceux de leurs bases respectives (1).

Les hydrogénations à température ambiante et sous 1,7 atmosphère ont été réalisées dans un appareil de Parr pour hydrogénation sous faibles pressions (Parr Instruments Co, Moline, Illinois, USA).

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S., sous la direction de Monsieur R. LEVY et de Madame J. DREYFUS que nous rem bien vivement.

I. Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléines 11.

- Diméthoxy-3,4 β-nitrostyrène 23.préparé selon (2).

100 g (0,6 mole) de diméthoxy-3,4 benzaldéhyde dans 400 cm^3 de méthanol absolu commercial et 40 g (0,65 mole) de nitrométhane sont maintenus à une température voisine de 5°. On ajoute, sous vive agitation et goutte à goutte, afin que la température ne dépasse pas 15°, une solution de 100 cm^3 de lessive de soude à 35 %. La solution prend une teinte jaune claire. On maintient l'agitation pendant 15 mn, puis on ajoute ensuite 1,8 l d'eau glacée en prenant soin d'être toujours à une température inférieure à 5° (le sel de sodium de l'acide nitrolique est instable à température plus élevée). Cette solution est ensuite versée en mince filet, par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, dans 600 cm^3 d'acide chlorhydrique à 31 % et 900 cm^3 d'eau. Une masse cristalline jaune précipite. On l'essore, la rince abondamment à l'eau pour éliminer toute trace de chlorure de sodium et d'acide chlorhydrique, puis on sèche à l'étuve à vide. On obtient un solide cristallin jaune clair qui fond à F_T = 140-141°, (3) , F = 140-141° après recristallisation dans le méthanol et séchage sous vide au pistolet. 107,9 g ; Rdt = 61,2 %.

C.C.M. : Isopropanol/éthanol/NH_4OH conc./eau (10/4/1/2) ; révélateur : sulfate de berbérine, puis lampe UV (tâche noire) ; Rf = 0,55.

Analyse : $C_{10}H_{11}NO_4$ (209,21)

Calc. % :	C 57,40	H 5,31	N 6,70	O 30,60
Tr. % :	57,48	5,18	6,65	30,36

(Diméthoxy-3,4 phényl)-2 méthoxy-2 nitro-1 éthane 24.

Nous avons modifié quelque peu la méthode proposée par MANNICH et WALTHER (4):100 g (0,48 mole) de diméthoxy-3,4 β-nitrostyrène en suspension dans 250 cm^3 de méthanol absolu commercial sont introduits dans un ballon plongé dans un bain de glace et soumis à une agitation

magnétique. On ajoute en un mince filet par l'intermédiaire d'une ampoule à brome, 500 cm^3 de méthanolate de sodium (préparé à partir de 22,5 g de sodium dans 500 cm^3 de méthanol absolu). On agite vivement et la solution devient limpide au bout de 5 mn. On acidifie alors par 130 cm^3 d'acide acétique cristallisable. Un composé jaune clair précipite rapidement. On le filtre immédiatement. Après recristallisation dans le méthanol absolu, il fond à 104 - 105° (F_T) ; ((4) F = 108 - 109°) 80 g ; Rdt = 69 %.

C.C.M. : Isopropanol/éthanol/NH_4OH conc./eau (10/4/1/2).
Révalateur : sulfate de berbérine, puis lampe UV ; Rf= 0,57.

Analyse : $C_{11}H_{16}NO_5$ (241)

Calc. % :	C 54,82	H 6,27	N 5,81	O 33,20
Tr. % :	54,72	6,20	5,67	33,36

-(Diméthoxy-3,4 phényl)-2 méthoxy-2 éthylamine,(β-méthoxy-homovératrylamine) 25.

12 g (0,05 mole) de (diméthoxy-3,4 phényl)-2 méthoxy-2 nitro-1 éthane sont placés dans la capsule d'un Soxhlet et on introduit dans son ballon 7,6 g (0,2 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium et 600 cm^3 d'éther anhydre. L'extraction par l'éther bouillant à reflux dure 72 h. Après refroidissement, l'excès d'hydrure est détruit à l'acétate d'éthyle, puis à l'eau. Après filtration, on extrait l'amine au chloroforme et obtient une huile jaune claire qui distille à 123 - 124° / 0,1 mm. 6,9 g ; Rdt = 65,5 %.

I.R. (film): ν NH (libre) : 3340 cm^{-1} ; ν NH (lié) : 3390 cm^{-1}.

Analyse : $C_{11}H_{17}NO_3$ (211)

Calc. % :	C 62,61	H 8,12	N 6,64	O 22,75
Tr. % :	62,67	8,42	6,59	22,61

A. Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléine 11a.

- Chlorure de phénacétyle 46a.

6,6 g (0,048 mole) d'acide phénylacétique sont chauffés pendant 4 h dans 20 cm^3 de chlorure de thionyle fraîchement distillé bouillant à reflux . L'excès de chlorure de thionyle est ensuite chassé sous pression réduite et le chlorure d'acide est lavé plusieurs fois au benzène anhydre par évaporation sous vide.

- N-phénacétyl β-méthoxyhomovératrylamine 26a.

Le chlorure d'acide correspondant à 6,6 g d'acide phénylacétique est dissous dans 50 cm^3. L'éther anhydre est ajouté goutte à goutte à une solution de 10 g (0,047 mole) de β-méthoxyhomovératrylamine dans 100 cm^3 d'éther anhydre et 0,6 cm^3 de pyridine. L'amide précipite ; on ajoute de l'eau, acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1 et l'on extrait au chloroforme. Après séchage sur sulfate de sodium, la phase chloroformique est évaporée sous pression réduite et conduit à 7,3 g d'amide ; Rdt = 47 %. Celui-ci cristallise lorsqu'on ajoute de l'éther anhydre ; il est recristallisé dans l'éthanol à 96° et fond à 90 - 91° (F_T).

IR ($CHCl_3$) : ν NH : 3330 cm^{-1} ; ν C=O : 1670 cm^{-1}

Analyse : $C_{19}H_{23}NO_4$ (329)

Calc. % :	C 69,36	H 7,05	N 4,26	O 19,45
Tr. % :	69,45	7,19	4,37	19,61

- Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléine 11a.

Préparée par cyclisation selon Bischler et Napieralski (5), 4 g (0,012 mole) d'amide précèdent dissous dans 50 cm^3 de benzène anhydre sont introduits dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome tous deux surmontés d'une garde à chlorure de calcium.

Le ballon, soumis à une agitation magnétique et traversé par un courant d'azote, est chauffé par l'intermédiaire d'un bain d'huile

jusqu'à reflux du benzène. On ajoute alors goutte à goutte à la solution bouillante 2,9 cm^3 d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé et on laisse au reflux pendant 30 mn. Le benzène est ensuite chassé sous pression réduite et le résidu solide est dissous à chaud dans 50 cm^3 d'eau. On extrait les impuretés au benzène. Après avoir été rendue alcaline par addition de carbonate de potassium solide, sous un courant d'azote, la solution est extraite au chlorure de méthylène. Après lavage des phases organiques à l'eau jusqu'à neutralité, séchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant, on obtient 2,3 g de base ; Rdt : 66 %.

IR (film) : ν C=N = 1610 cm^{-1}

- Chlorhydrate, bromhydrate, oxalate, benzoate, sulfate.

Après de nombreux essais, nous n'avons pas réussi à obtenir ces sels cristallisés.

- Méthane sulfonate .

Après recristallisation dans l'isopropanol, il fond à 213 - 214° (F_T).

C.C.M. : 10 % MeOH dans CH_2Cl_2 ; révélateur : sulfate de berbérine, puis lampe UV (tâche jaune) . Rf = 0,7

Analyse : $C_{19}H_{21}NO_5S + 0,5\ H_2O$ (384)

Calc. % :	C 59,42	H 5,78	N 3,65	S 8,35
Tr. % :	59,65	5,72	3,78	8,82

B. Diméthoxy-6,7 ortho-chlorobenzyl-isoquinoléine 11b.

- N-ortho-chlorophénacétyl β-méthoxybromovératrylamine 26b.

La quantité de chlorure d'acide correspondant à 8,1 g d'acide ortho-chlorophénylacétique (6) est ajoutée goutte à goutte à une solution de 10 g (0,047 mole) de β-méthoxyhomovératrylamine dissoute dans 100 cm^3 d'éther anhydre et additionné de 0,5 cm^3 de pyridine anhydre. Après le traitement habituel, on obtient 7,8 g (90 %) d'amide, huile

jaune orangée qui cristallise lorsqu'on ajoute un peu d'éther anhydre. Après recristallisation dans l'éthanol à 96°, l'amide fond à 99 - 100° (F_T).

IR (film) : ν NH : 3280 cm^{-1} ν C=O : 1650 cm^{-1}

Analyse : $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ (363,5)

Calc. % :	C 62,77	H 6,10	N 3,85	O 17,60	Cl 9,76
Tr. % :	62,71	6,10	3,97	17,45	9,89

- Diméthoxy-6,7 ortho-chlorobenzyl-1 isoquinoléine 11b.

3,4 g (0,094 mole) d'amide précédent sont dissous dans 40 cm^3 de toluène anhydre et 2,1 cm^3 d'oxychlorure de phosphore sont ajoutés goutte à goutte. On laisse 1 h à reflux. Après traitement habituel et extraction à l'éther, on obtient 1,6 g (54,4 %) d'isoquinoléine : huile brune, visqueuse.

IR (film) : ν C=N : 1610 cm^{-1}

Bromhydrate : 10 % MeOH dans CH_2Cl_2 ; révélation sous lampe UV : tâche bleue. Rf = 0,65

Analyse : $C_{18}H_{17}NO_2ClBr + 1\ H_2O$ (412,5) ;

Calc. % :	C 52,40	H 4,64	N 3,40	Br 19,38	Cl 8,60	O 11,63
Tr. % :	52,26	4,58	3,62	19,58	8,81	11,66

Méthane sulfonate : Recristallisé dans l'isopropanol, il fond à 177 - 178° (F_T)

Analyse : $C_{19}H_{20}NO_5ClS + 1\ H_2O$ (427,5)

Calc. % :	C 53,38	H 5,18	N 3,27	Cl 8,29	S 7,50
Tr. % :	53,74	5,05	3,46	8,57	7,79

C. Diméthoxy-6,7 para-chlorobenzyl-1 isoquinoléine 11c.

- N-parachlorophénacétyl β-méthoxyhomovératrylamine 26b.

Le chlorure d'acide correspondant à 8,1 g d'acide para-chlorophényl-

acétique (6) est ajouté goutte à goutte à 10 g (0,047 mole) de β-méthoxy homovératrylamine dissous dans 100 cm^3 d'éther anhydre et additionnés de 0,5 cm^3 de pyridine anhydre. L'amide ne tarde pas à précipiter. On ajoute de l'eau et extrait au chloroforme. Après séchage des phases organiques sur sulfate de sodium et évaporation sous pression réduite, on obtient 14,5 g (Rdt = 85 %) d'amide qui ne tarde pas à cristalliser. Recristallisé dans l'éthanol à 96 %, il fond à 116 - 117° (F_T).

IR ($CHCl_3$) : ν NH : 3280 cm^{-1} ; ν C=O : 1720 cm^{-1}

Analyse : $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ (363,5)

Calc. % :	C 62,77	H 6,10	N 3,85	O 17,60	Cl 9,76
Tr. % :	63,03	6,11	3,84	17,60	9,71

- Diméthoxy-6,7 para-chlorobenzyl-1 isoquinoléine 11c.

On chauffe pendant 1 h au reflux une solution de 4,8 g (0,0132 mole) d'amide recristallisé dans 50 cm^3 de benzène anhydre à laquelle, bouillante, on a ajouté goutte à goutte 3,2 cm^3 d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. Après traitement habituel et extraction à l'éther, on obtient 1,7 g d'isoquinoléine, huile jaune foncée ; Rdt = 41 %.

IR (film) : ν C=N : 1620 cm^{-1}

Bromhydrate : Recristallisé dans l'éthanol à 96° et rincé à l'éther il fond à 213 - 214° (F_T).

C.C.M. : 10 % MeOH dans CH_2Cl_2 ; révélateur : sulfate de berbérine, puis U.V. (tâche jaune) ; Rf = 0,65

Analyse : $C_{18}H_{17}NO_2ClBr$ (394,5)

Calc. % :	C 54,80	H 4,34	N 3,54	Br 20,25	Cl 8,99
Tr. % :	54,92	4,34	3,51	20,37	8,97

Méthane sulfonate : Recristallisé dans l'alcool isopropylique, fond à 169 - 170° (F_T).

Analyse : $C_{19}H_{20}NO_5ClS + 1\ H_2O$ (427,5)

Calc. % :	C 53,38	H 5,18	N 3,27	Cl 8,29	S 7,50
Tr. % :	53,81	4,84	3,31	8,36	7,64

II. Diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 12.

A. Diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 12a.

- N-phénacétylhomovératrylamine 20a.

36,2 g (0,2 mole) d'homovératrylamine et 27,2 g (0,2 mole) d'acide phénylacétique sont chauffés au bain d'huile pendant 3 h à 180° dans un ballon à col large. Après refroidissement, le contenu du ballon se prend en une masse blanche. Le composé est alors recristallisé dans l'éthanol à 96° ; F_T = 106-107° ; 54,9 g ; Rdt = 92 % ; (7), F = 108°.

I.R. :($CHCl_3$) νNH : 3400 cm^{-1}, ν C=O : 1660 cm^{-1}

- Diméthoxy-6,7 benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 21a.

Préparée par cyclisation de Bischler-Napieralski selon (5).
Dans une solution bouillante de 50 g (0,167 mole) de l'amide précédent dissous à chaud dans 200 cm^3 de toluène anhydre, fortement agitée et traversée par un courant d'azote, on introduit, goutte à goutte 36 cm^3 d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. On maintient le reflux pendant 30 mn. Après refroidissement, le toluène est évaporé sous pression réduite et le résidu solide et dissous à chaud dans 200 cm^3 d'eau. On extrait au benzène. On alcalinise la phase aqueuse sous courant d'azote par du carbonate de potassium solide, puis on l'extrait au chlorure de méthylène. Après lavage de la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité, séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient 38,9 g d'une base cristallisée incolore, F_T = 76-77° ; Rdt = 81 % ; (8), F = 79-80°.

I.R. : ($CHCl_3$) : ν C=N : 1625 cm^{-1}

- Iodométhylate de diméthoxy-6,7 benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 27a.

16,9 g (0,06 mole) de diméthoxy-6,7 benzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine et 11,4 g (0,08 mole) d'iodure de méthyle dans 50 cm^3 d'acétonitrile sont chauffés au reflux pendant 1/2 h, sous courant d'azote et avec agitation magnétique. L'iodométhylate cristallise par refroidissement. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient 11 g d'iodométhylate. Le composé, laissé à l'air, est légèrement hygroscopique ; Rdt = 63,5 % ; F_T = 107 - 108°.

Analyse : $C_{19}H_{22}NO_2I$ (423)

Calc. % :	C 53,95	H 5,24	N 3,31	I 30,00
Tr. % :	53,96	5,22	3,50	29,91

- Diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 12 a selon (9).

A une solution agitée magnétiquement de 11 g (0,0254 mole) de l'iodométhylate précédent dissous dans 100 cm^3 de méthanol absolu commercial, on ajoute par petites portions 1,05 g (0,028 mole) de borohydrure de sodium. Pendant cette introduction, le ballon réactionnel est placé dans un bain de glace. On agite pendant 12 h à température ambiante. Sous pression réduite, on concentre la solution au tiers de son volume initial, puis on la verse dans 500 cm^3 d'eau. On extrait au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous pression réduite. On obtient 7,1 g d'isoquinoléine brute : huile rougeâtre ; Rdt = 95 %.

Bromhydrate : 7,1 g de diméthoxy-6,7 benzyl-1 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléine sont dissous dans le minimum d'éthanol à 96°. On ajoute 8 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. Le sel cristallise sous forme d'aiguilles incolores. On le rince à l'éther. Il est recristallisé dans l'éthanol à 96°. Après séchage, il fond à 204 - 205° (F_T) ; 3,19 g ; Rdt = 35 %.

B. Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2, 3,4 isoquinoléine 12b.

- Acide orthochlorophénylacétique 47a selon (6).

Préparation de l'orthochlorophénylacétonitrile. Un mélange de 100 g (0,62 mole) de chlorure d'orthochlorobenzyle et 50 g (0,77 mole) de cyanure de potassium dans 100 cm^3 d'eau et 1000 cm^3 d'éthanol à 96° est chauffé à reflux, avec agitation magnétique, pendant 7 h. On chasse ensuite la majeure partie de l'alcool sous pression réduite et verse dans 3 l d'eau glacée. Le nitrile se dépose à l'état d'huile brune orangée. On extrait à l'éther (5 x 500 cm^3), sèche les extraits éthérés sur sulfate de sodium, évapore le solvant et distille l'huile résiduelle. On obtient 84,1 g (89,2 %) de nitrile, liquide incolore E_1 = 105 - 106° ; (10), E = 235 - 250°

IR (film) : ν C≡N : 2250 cm^{-1}

Préparation de l'acide orthochlorophénylacétique. On chauffe à reflux pendant 24 h avec agitation magnétique, un mélange de 84,1 g (0,55 mole) d'ortho-chlorophénylacétonitrile et 220 g de potasse dissoute dans 220 cm^3 d'eau et 750 cm^3 d'alcool éthylique à 96°. On chasse ensuite la majeure partie du solvant sous pression réduite, ajoute 3 l d'eau et filtre la solution. Le filtrat est acidifié par un excès d'acide chlorhydrique concentré : l'huile précipite et se prend en masse lors d'une agitation. On obtient 83,7 g (88,7 %) d'acide pur après recristallisation dans l'eau et séchage à l'étuve à vide : aiguilles incolores ; F_M = 95° ; (11).

- Ortho-chlorophénylhomovératrylamine 20b.

36,2 g (0,2 mole) d'homovératrylamine et 34,2 g (0,2 mole) d'acide ortho-chlorophénylacétique sont chauffés au bain d'huile dans un ballon à col large pendant 3 h vers 180°. Après refroidissement, le contenu du ballon se prend en masse. Le composé est alors recristallisé dans l'éthanol à 96° et on obtient 49,2 g (74 %) d'amide, aiguilles incolores ; F_T = 118 - 119° ; (6), F = 120°.

I.R. ($CHCl_3$) ν NH = 3350 cm^{-1} ; ν C=O : 1650 cm^{-1}

- Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 21b, préparée selon (6).

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant muni d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 33 g (0,098 mole) d'amide précédent dissous dans 300 cm^3 de toluène anhydre et on ajoute par l'intermédiaire d'une ampoule à brome 50 cm^3 d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. On chauffe au reflux, avec agitation magnétique, jusqu'à cessation de dégagement gazeux (environ 2 h 30). La solution toluénique est versée dans 1 l d'eau glacée additionnée de 250 cm^3 d'acide chlorhydrique à 18 %. Il y a précipitation de gommes qui sont dissoutes dans l'eau chaude. On mélange les deux solutions et décante la phase toluènique d'où l'on récupère l'amide résiduel. Sous courant d'azote, la phase aqueuse est alcalinisée par addition de carbonate de sodium solide (pH 10). On extrait au benzène, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. On récupère 29,1 g (94 %) de base dihydrogénée sous forme d'une huile rougeâtre qui se solidifie à la longue ; F_T = 57 - 58° . Toutes les tentatives de recristallisation dans différents solvants ont échoué.

I.R. (film) : ν C=N : 1670 cm^{-1}

Bromhydrate : 1 g de base est dissous dans le minimum d'éthanol absolu commercial. On ajoute 1 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. Le sel précipite immédiatement. Après recristallisation dans de l'éthanol absolu, on obtient un solide blanc, floconneux. Après séchage au pistolet, il fond à 203 - 204° (F_T).

Analyse : $C_{18}H_{19}NO_2ClBr$ (396,5) ;

Calc. % :	C 54,48	H 4,83	N 3,53	Cl 8,94
Tr. % :	54,21	4,83	3,54	8,64

- Iodométhylate de diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 27b.

20 g (0,063 mole) de dihydroisoquinoléine précédente dissous dans 300 cm^3 d'acétonitrile et 125 g (0,88 mole) d'iodure de méthyle sont

chauffés au reflux pendant 3/4 h. Après refroidissement, l'iodométhylate cristallise. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient 20,4 g de sel ; Rdt = 70 %. Après séchage au pistolet, il fond à 206 - 207° (F_T).

Analyse : $C_{19}H_{21}NO_2ICl + 0,5\ H_2O$ (466,5)

Calc. % :	C 48,91	H 4,75	N 3,00	Cl 7,60
Tr. % :	49,10	4,55	3,07	7,40

- Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 12b.

Dans un ballon muni d'un refrigérant ascendant et d'une ampoule à brome, on introduit 1 g (0,055 mole) de borohydrure de sodium. Le ballon étant agité magnétiquement et refroidi par un bain de glace, on introduit le plus rapidement possible 20,4 g (0,046 mole) de l'iodométhylate de la dihydroisoquinoléine précédente dissous à chaud dans 200 cm^3 de méthanol pur. Après addition, on enlève le bain de glace et agite une nuit à température ambiante. On évapore la moitié du solvant sous pression réduite, ajoute 400 cm^3 d'eau, extrait à l'éther, lave à l'eau les solutions organiques, sèche sur sulfate de sodium, puis évapore au bain-marie. On obtient 11,8 g d'une huile rougeâtre ; Rdt = 75 %.

I.R. (film) : absence de bande -C=N-

Bromhydrate : 11,8 g de base sont dissous dans le minimum d'éthanol absolu sec. On ajoute 15 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. Après abandon au réfrigérateur, le sel cristallise. Il est recristallisé dans de l'éthanol absolu sec ; 6,2 g ; Rdt = 42 %. Le sel séché au pistolet fond à 186 - 187° (F_T).

Analyse : $C_{19}H_{23}NO_2ClBr$ (412,5)

Calc. % :	C 55,32	H 5,62	N 3,40	Br 19,38	O 7,76
Tr. % :	55,21	5,53	3,31	19,40	7,84

C. Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 12c.

- Acide parachlorophénylacétique 47c, préparé selon (6).

Parachlorophénylacétonitrile. La préparation s'effectue comme celle du dérivé orthochloré correspondant. A partir de 100 g (0,62 mole) de chlorure de para chlorobenzyle et de 50 g (0,77 mole) de cyanure de potassium, et après traitement habituel et distillation, on obtient 82,7 g (87 %) de nitrile, liquide incolore. E 0,8 = 115 - 116° (24).

Acide parachlorophénylacétique. Obtenu par saponification alcaline du nitrile en suivant le mode opératoire adopté pour le dérivé ortho - chloré correspondant. A partir de 80 g (0,53 mole) de parachlorophényl-acétonitrile et de 210 g de potasse, on obtient 88 g (98 %) d'acide pur après recristallisation dans l'eau et séchage à l'étuve à vide : aiguilles incolores, F_M = 106° (12), F = 105 - 106°.

- Para chlorophénylacétyl homovératrylamine 20c selon (6).

67 g (0,37 mole) d'homovératrylamine et 63 g (0,37 mole) d'acide para chlorophénylacétique sont chauffés pendant 3 h au bain d'huile vers 180° dans un ballon à col large. Après refroidissement, la masse réactionnelle se prend en masse. L'amide brut est alors recristallisé dans le minimum d'éthanol à 96° ; F_T = 125° ; 112,9 g ; Rdt = 91,5 %

I.R. ($CHCl_3$) : ν NH = 3450 cm^{-1} ; ν C=O = 1665 cm^{-1}

- Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 21c, préparée selon(6) et de la même façon que le dérivé orthochloré correspondant. A partir de 33,35 g (0,1 mole) d'amide et de 55 cm^3 d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé et après 2 h 30 de reflux, on obtient 26,3 g de base dihydrogénée : huile brune indistillable; Rdt = 83 %.

I.R. (film) : ν C=N : 1650 cm^{-1}

- Iodométhylate de diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 27c.

23,3 g (0,074 mole) d'isoquinoléine obtenue précédemment et 11,5 g (0,08 mole) d'iodure de méthyle sont mis en contact. L'iodométhylate cristallise

immédiatement. Après recristallisation dans l'éthanol absolu commercial, on obtient 25,3 g (73 %) de sel qui, séché au pistolet, fond à 129 - 130° (F_T).

Analyse : $C_{19}H_{21}NO_2ClI$, C_2H_5OH (503,62)

Calc. % :	C 50,09	H 5,40	N 2,78	Cl 7,04
Tr. % : :	49,81	5,27	2,73	7,08

- Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 12c ; selon (9).

25,3 g (0,055 mole) d'iodométhylate d'isoquinoléine précédente sont dissous dans 500 cm^3 de méthanol absolu commercial et 7,2 g (0,19 mole) de borohydrure de sodium sont ajoutés par petites portions. Le mélange réactionnel passe du jaune orangé à l'incolore à la fin de l'addition du borohydrure de sodium. On abandonne pendant 12 h à température ambiante, avec agitation ; après quoi on verse dans 1 l d'eau. On extrait à l'éther, lave les solutions éthérées à l'eau jusqu'à neutralité sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant au bain-marie. La base tétrahydrogénée se solidifie ; F_T = 76° ; 8,7 g ; Rdt = 47,4 %.

Picrate selon SHRINER (13) : 0,5 g de base brute et 0,5 g d'acide picrique dans le minimum d'éthanol à 96° sont chauffés au bain-marie jusqu'à ce que la solution devienne limpide. Des cristaux jaunes sont obtenus par lent refroidissement. Le sel, recristallisé dans un mélange à volumes égaux d'éthanol et d'eau se présente sous forme d'aiguilles jaunes qui fondent à 182 - 183° (F_T) après séchage au pistolet.

Analyse : $C_{25}H_{25}N_4O_9Cl$ (560,5)

Calc. % :	C 53,57	H 4,50	N 10,00	O 25,69	Cl 6,33
Tr. % :	53,87	4,56	9,70	25,50	6,40

Bromhydrate : 10 g de base sont dissous dans le minimum d'éthanol absolu sec. On ajoute 15 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. Après repos dans un bain de glace, le sel cristallise. La purification du bromhydrate a été ainsi effectuée : après dissolution à chaud dans le minimum d'éthanol

absolu sec, le sel a été reprécipité par addition d'éther anhydre. Après séchage au pistolet, il fond à 111 - 112° (F_T), 5,3 g.

Analyse : $C_{19}H_{23}NO_2ClBr + H_2O$ (430,5)

Calc. % :	C 53,00	H 5,85	N 3,25	Cl 8,24
Tr. % :	52,91	5,76	3,33	8,21

D. Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3', 4' benzyl)-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 12d.

- Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3 4 benzyl)-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 21d.

Préparé selon la méthode adoptée pour le dérivé benzylé correspondant (5). A partir de 50 g (0,14 mole) d'homovératrylamine et de 30 cm^3 d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé et après 2 h 30 de reflux, on obtient après traitement habituel 53,4 g (89 %) de dihydro-isoquinoléine substituée ; après recristallisation dans l'éthanol, F = 105° ; cf (14).

I.R. (film) : ν C=N : 1610 cm^{-1}

- Iodométhylate de diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 27d.

20 g (0,06 mole) de base précédente et 11,4 g (0,08 mole) d'iodure de méthyle dans 50 cm^3 d'acétonitrile sont laissé en contact pendant une heure à température ambiante, puis chauffés au reflux sous courant d'azote pendant 1/2 h. On évapore ensuite les deux tiers du solvant sous pression réduite. L'iodométhylate cristallise. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient 12,9 g d'iodométhylate pure qui, séché au pistolet, fond à 186 - 187° (F_T) ; Rdt = 46 %.

Analyse : $C_{21}H_{26}NO_4I$ (484)

Calc. % :	C 52,22	H 5,43	N 3,89	O 13,22
Tr. % :	52,11	5,49	3,66	13,06

- Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3', 4' benzyl)-1 méthyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 12d. (Laudanosine racémique)

Préparé comme le composé orthochloré correspondant : à partir de 18,9 g

(0,039 mole) de l'iodométhylate précédemment obtenu, dissous dans 250 cm^3 de méthanol, et de 9 g (0,24 mole) de borohydrure de sodium, le mélange étant placé sous courant d'azote, on obtient après extraction au chloroforme et traitement habituel, 13,3 g (96 %) de base tétrahydrogénée : solide blanc jaunâtre qui, après recristallisation dans de l'éthanol à 96 %, se présente sous forme d'aiguilles jaunes claires qui fondent à 112 - 113° (F_T), après séchage au pistolet (15), F = 114 - 115°.

I.R. : ($CHCl_3$) : plus de bande C=N

Analyse : $C_{21}H_{27}NO_4$ (357,45)

Calc. % :	C 70,55	H 7,61	N 3,92	O 17,91
Tr. % :	70,30	7,73	3,84	17,90

Sels : toutes les tentatives que nous avons effectuées pour obtenir les chlorhydrate , bromhydrate, sulfate et oxalate à l'état cristallisé n'ont pas abouti. Il convient de signaler que ces sels ne sont pas décrits dans la littérature.

Iodométhylate : 0,5 g (0,0014 mole) de laudanosine racémique est dissous dans le minimum d'acétonitrile. On ajoute 0,4 g (0,003 mole) d'iodure de méthyle. Alors que la laudanosine est faiblement soluble dans l'acétonitrile, il y a solubilisation lors de l'addition de l'iodure de méthyle. On laisse reposer pendant 1/2 h à température ambiante et la cristallisation se produit. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient des aiguilles jaunes, qui, séchées au pistolet fondent à 213 - 214° (F_T) 5,2 g (75 %),(15) F = 215 - 217°.

Analyse : $C_{22}H_{30}NO_4I$ (499)

Calc. % :	C 52,95	H 6,06	N 2,81	I 25,43
Tr. % :	52,94	5,96	2,96	25,23

III. Diméthoxy-6,7 benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 13 .

- Diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine, 30.

- N-formylhomovératrylamine 48 . A partir de 35,8 g (0,2 mole) d'homovératrylamine et de 10,1 g (0,24 mole + 10 % d'excès) d'acide formique à 85 %, 3 h à 180° ; $E_{0,5}$ = 186 - 187° ; $n_D^{24°}$ = 1,550$_8$; 38,2 g (91,5 %).

I.R. (film) : ν NH : 3315 cm^{-1} ; ν CH : 2940 cm^{-1} ,
ν C=O : 1665 cm^{-1} ; ν C=C : 1615 cm^{-1}.

- Diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine 30 . Par cyclisation selon Bischler et Napieralski. A partir de 38,2 g (0,18 mole) de N-formylhomovératrylamine. Après reflux pendant 2 h et refroidissement, on modifie quelque peu le mode opératoire indiqué par ANTHONY-BARBIER (25) : on verse, avec précaution, le contenu du ballon sur 1 kg de glace pilée. La phase toluénique est éliminée. On alcaline jusqu'à pH 8 par du carbonate de sodium solide. On extrait au benzène, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore sous pression réduite. Après distillation, on obtient une huile visqueuse jaune claire, 24,8 g (71 %) ; $E_{0,4}$ = 132°. Elle cristallise lentement, F_M = 39 - 40°.

C.C.M. , (chlorure de méthylène + 8 % de méthanol). Tache jaune fluorescente en U.V., Rf = 0,42

I.R. ν C=N : 1615 cm^{-1} ; ν CH : 2940 cm^{-1}.

Iodométhylate. Obtenu dans l'alcool absolu par la méthode usuelle précédemment reportée. Après recristallisation dans l'alcool absolu jusqu'à fusion constante, F_M = 218°.

Analyse : $C_{12}H_{15}ONI$ (332)

Calc. % :	C 43,41	H 4,55	N 4,22	I 38,23	O 9,59
Tr. % :	43,22	5,04	4,05	37,68	9,66

- Halogénures de benzyle substitués 49.

A l'exception du chlorure de diméthoxy-3,4 benzyle (chlorure de vératryle) que nous avons préparé par chloration de l'alcool benzylique correspon-

dant, tous les halogénures de benzyle utilisés lors de ces synthèses sont des produits commerciaux.

A. Diméthoxy-6,7 benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 13a.

- Bromure de diméthoxy-6,7 benzyl-2 dihydro-3,4 isoquinoléinium, 50a.

5,73 g (0,03 mole) de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine pure sont dissous dans 25 cm^3 d'acétonitrile et placés dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant. 10,26 g (0,06 mole) de bromure de benzyle dans 25 cm^3 d'acétonitrile sont ajoutés au moyen d'une ampoule à brome. On abandonne pendant 1 h à la température ambiante, puis chauffe 1/2 h à reflux. On évapore sous vide 40 cm^3 de solvant. Le bromure de N-benzyl isoquinoléinium cristallise rapidement ; composé jaune, 10 g (83 %). On le recristallise dans l'éthanol à 96° jusqu'à fusion constante : F_T = 191 - 192°.

Analyse : $C_{18}H_{20}O_2NBr$ (362)

Calc. % :	C 59,72	H 5,57	N 3,87	Br 22,08
Tr. % :	59,92	5,64	3,69	22,01

- Diméthoxy-6,7 benzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 13a.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on introduit 0,83 g (0,022 mole) de borohydrure de sodium. Le ballon étant agité magnétiquement et refroidi par un bain de glace, on introduit le plus rapidement possible 7,9 g (0,022 mole) de bromure de diméthoxy-6,7 benzyl-2 dihydro-3,4 isoquinoléinium dissous dans 50 cm^3 de méthanol pur. Après addition, on enlève le bain de glace et agite une nuit à la température ambiante. On évapore la moitié du solvant sous pression réduite, ajoute 100 cm^3 d'eau , extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, puis évapore au bain-marie. 6,1 g de liquide jaunâtre. Rdt = 98,5 %.

I.R. (film) Absence de bande C=N.

Bromhydrate. 3 g de base sont dissous dans le minimum d'éthanol à 96° (solubilisation à chaud, puis on laisse refroidir). On ajoute 3 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. Cristallisation rapide. On

recristallise dans l'éthanol jusqu'à fusion constante.

F_T = 224 - 225° ; 2,6 g

Analyse : $C_{18}H_{22}O_2NBr$ (364)

Calc. % :	C 59,39	N 3,85	Br 21,95
Tr. % :	59,11	6,16	21,98

B. Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 13b.

- Chlorure de N-orthochlorobenzyl diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléinium 50b.

Obtenu dans l'acétonitrile selon la méthode indiquée précédemment, à partir de 11,46 g (0,06 mole) de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine dans 50 ml d'acétonitrile et 19,3 g (0,12 mole) de chlorure d'orthochlorobenzyle dans 50 cm^3 d'acétonitrile. Après 1 h de contact et 1/2 h de reflux, on évapore 80 cm^3 de solvant. Cristallisation du sel. On recristallise dans l'acétonitrile jusqu'à fusion constante ; F_T = 196 - 197° ; 17,9 g (85 %).

Analyse : $C_{18}H_{19}O_2NCl_2 + 0,5\ H_2O$ (361)

Calc. % :	C 59,88	H 5,58	N 3,90	Cl 19,64
Tr. % :	59,65	5,60	3,64	19,62

- Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, 13b.

Par réduction au borohydrure selon la méthode précédemment décrite. A partir de 19 g (0,05 mole) du sel d'isoquinoléinium dans 100 cm^3 de méthanol pur et de 2,45 g (0,05 mole) de borohydrure de sodium dans le minimum de méthanol, on obtient 16,8 g (98 %) de base : huile rougeâtre.

I.R. (film) Absence de bande C=N

Bromhydrate . A 16,8 g de base dissous dans le minimum d'éthanol, on ajoute 20 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 % et un peu d'éther pour provoquer la cristallisation. On recristallise dans l'éthanol à 96°

jusqu'à fusion constante ; F_T = 211 - 212° ; 5 g de bromhydrate.

Analyse : $C_{18}H_{21}O_2NClBr$ (398,5)

Calc. % :	C 54,24	H 5,31	N 3,51	Br 20,05
Tr. % :	53,94	5,51	3,45	20,26

C. Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 13c.

- Chlorure de diméthoxy-6,7 p. chlorobenzyl-2 dihydro-3,4 isoquinoléinium, 50c.

Même technique que pour le sel correspondant orthochlorobenzylé. A partir de 11,5 g (0,06 mole) de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine dans 50 cm^3 d'acétonitrile et de 19,3 g (0,12 mole) de chlorure de parachlorobenzyle dans 50 cm^3 d'acétonitrile, on obtient 16,5 g (78 %) de chlorure du dérivé N-chlorobenzylé que l'on recristallise dans l'acétonitrile jusqu'à fusion constante. F_T = 183 - 184°.

Analyse : $C_{18}H_{19}O_2NCl_2$ (352)

Calc. % :	C 61,41	H 5,44	N 3,98	Cl 20,15
Tr. % :	61,24	5,59	4,21	19,96

- Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, 13c.

Par réduction au borohydrure selon la méthode précédemment décrite. A partir de 16,5 g (0,047 mole) de sel précédent dans 110 cm^3 de méthanol pur et de 2,13 g (0,047 mole) de borohydrure de sodium dans le minimum de méthanol, on obtient, après traitement, 13,1 g (75 %) d'huile jaune orangé.

I.R. (film) pas de bande C=N

Bromhydrate. 13,1 g de base sont dissous dans 10 cm^3 d'éthanol à 96° ; on ajoute 19 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. Cristallisation immédiate. On recristallise dans l'éthanol à 96° jusqu'à fusion constante. F_T = 248 - 249° ; 6 g.

Analyse : $C_{18}H_{21}O_2NClBr$ (398,5)

Calc. % :	C 54,24	H 5,31	N 3,51	Br 20,05
Tr. % :	54,32	5,41	3,46	20,33

D. Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 13d .

- Chlorure de diméthoxy-3,4 benzyle (chlorure de vératryle) 49d.

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium et équipé d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 40 g (0,16 mole) d'alcool diméthoxy-3,4 benzylique dans 250 cm^3 d'éther anhydre et 10 cm^3 de pyridine anhydre séchée sur potasse. On ajoute peu à peu 40 cm^3 de chlorure de thionyle fraîchement distillé. Après addition, on chauffe à reflux pendant 1 h 30. Après refroidissement, on verse avec précaution sur 500 g de glace pilée. On extrait à l'éther, lave les phases éthérées avec une solution diluée de carbonate de sodium, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore au bain-marie. On obtient un liquide huileux qui ne tarde pas à cristalliser. F_M = 45°5 ; 30,8 g (70 %). Compte tenu de son instabilité, le chlorure est employé immédiatement.

I.R. (film) plus de bande alcool (OH)

- Chlorure de diméthoxy-3,4 benzyl-2 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléinium , 50d.

Obtenu comme le bromure précédemment décrit. A partir de 10 g (0,052 mole) de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine dans 50 ml d'acétonitrile et de 19,5 g (0,105 mole) de chlorure de diméthoxy-3,4 benzyle dans 50 cm^3 d'acétonitrile. Après réaction, on évapore le solvant sous vide, puis rajoute un peu d'acétonitrile, puis de l'éther. On décante l'éther, ajoute un mélange d'éther et de chlorure de méthylène (1/1) : léger trouble. On décante, ajoute du chlorure de méthylène seul. Le sel cristallise. On recristallise jusqu'à fusion constante. dans un mélange d'éther et de chlorure de méthylène (1/1). 15,9 g (81 %). F_T = 153 - 154°: Le produit devenant déliquescent, il n'a pas été possible d'en faire l'analyse élémentaire.

- Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3', 4' benzyl)-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, 13d.

En suivant le mode opératoire précédemment indiqué. A partir de 1,7 g (0,42 mole + 10 % d'excès) de borohydrure de sodium et de 15,9 g (0,42 mole) du sel précédent, on obtient 12,5 g de base hydrogénée, huile rougeâtre. Rdt = 86 %.

I.R. absence de bande C=N

Dérivés :

a) Iodométhylate . 8,2 g (0,024 mole) de base dans 150 cm^3 d'acétonitrile. On ajoute 40 g (17,6 cm^3) d'iodure de méthyle. On laisse en contact 1 h, puis chauffe 1/2 h à reflux. Après évaporation des 2/3 du solvant, l'iodométhylate cristallise ; composé jaune que l'on recristallise dans l'éthanol à 96° jusqu'à fusion constante. F_T = 219 - 220° ; 9,4 g (82 %).

Analyse : $C_{21}H_{26}O_4NI$ (483)

Calc. % :	C 52,22	H 5,43	N 2,90	O 13,25
Tr. % :	52,05	5,88	2,59	13,42

b) Bromhydrate*. composé blanc, F_T = 205°

Analyse : $C_{20}H_{26}O_4NBr$

Calc. % :	C 56,65	H 6,18	N 3,30	Br 18,85
Tr. % :	56,81	6,21	3,45	18,77

IV. Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléines 16.

A. Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16a.

-(Diméthoxy-3',4' phényl)-1 cyano-1 phényl-3 propanone-2 31a.

En adoptant le mode opératoire indiqué (16) pour la préparation de la (chloro-4' phényl)-1 cyano-1 phényl-3 propanone-2.
106 g (0,6 mole) de diméthoxy-3,4 phényl acétonitrile et 121,5 g (0,74 mole) de phénylacétate d'éthyle fraîchement distillé ($E_{0,3}$ = 78°)

---

* Effectué par M.B. MARÇOT que nous remerçions.

sont ajoutés en une heure à une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol anhydre bouillant à reflux (37,6 g de sodium dans 360 cm^3 d'éthanol absolu). Après addition, on maintient le reflux pendant 3 h, avec agitation mécanique. Au bout de quelque temps, le sel de sodium du β-cétonitrile précipite. On l'essore et le dissout dans un litre d'eau. On extrait à l'éther cette solution basique afin d'éliminer les constituants n'ayant pas réagi. Les eaux sont alors acidifiés par de l'acide chlorhydrique dilué à 10 % et extraits à l'éther. Les phases organiques sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité et séchées sur sulfate de sodium. On obtient 62,9 g (37,7 mole) d'une huile rougeâtre qui distille à 199 - 200° / 0,15 ; .
$n_D^{24°6}$ = 1,581.

I.R. (film) : ν C=N = 2220 cm^{-1} ; ν C=O = 1720 cm^{-1}

Analyse : $C_{18}H_{17}NO_3$ (295)

Calc. % :	C 73,20	H 5,81	N 4,75	O 16,27
Tr. % :	73,27	5,77	4,69	16,54

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 phényl-3 propanone-2 33a.

Le mode opératoire adopté est celui qui a été rapporté pour l'hydrolyse d'un β-cétonitrile de ce type (16).
20 g (0,067 mole) de β-cétonitrile précédent sont chauffés pendant 10 mn* à 140° (température du bain d'huile) dans 50 cm^3 d'une solution à 60 % en volume d'acide sulfirique. Trois opérations portant sur 60 g au total ont été effectuées. La solution acide, résultant de ces trois opérations, est versée dans 500 cm^3 d'eau glacée et filtrée. On extrait ensuite à l'éther. Les phases organiques sont lavées par une solution de soude caustique à 10 %, puis rincées à l'eau jusqu'à neutralité. Séchées sur sulfate de sodium et évaporées, elles fournissent 31 g (56,5 %) d'une huile jaune qui distille à 210 -211° / 0,7 mm.
I.R. (film) ν C=O : 1710 cm^{-1}

---

* Il est important de ne pas chauffer plus longtemps sous peine de voir diminuer les rendements. Pour la même raison, il ne faut pas non plus pratiquer l'hydrolyse du β-cétonitrile sur des quantités supérieures à 20 g.

C.C.M. : 10 % méthanol dans CH_2Cl_2 ; lampe U.V. : tâche légèrement bleue ; Rf = 0,64.

Analyse : $C_{17}H_{18}O_3$ (270)

Calc. % :	C 75,62	H 6,72	O 17,78
Tr. % :	75,40	6,77	17,84

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 phényl-2 amino-2 propane, 34a.

Le mode opératoire adopté est celui rapporté (17) pour l'amination réductrice d'autres composés. 31 g (0,115 mole) de (diméthoxy-3',4' phényl) phényl propanone-2 33a sont dissous dans une solution éthanolique ammoniacale (38 g d'ammoniac pour 500 cm^3 d'éthanol absolu) et introduits dans un autoclave en présence de 2 g de nickel de Raney. On hydrogène sous 100 bars à 80° pendant 8 h. La solution est ensuite filtrée, acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. Les impuretés sont extraites à l'éther. On alcalinise ensuite à pH 9 et on extrait l'amine au chlorure de méthylène. On obtient après évaporation 26,3 g (84,5 %) d'une huile jaune qui distille à 216 - 217° / 0,5 mm ; $n_D^{25°6}$ = 1,569.

I.R. (film) ν NH = 3500 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2, lampe UV (tâche bleu pâle), Rf = 0,7

Picrate : malgré de nombreuses tentatives, le picrate n'a pu être obtenu à l'état cristallisé.

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 phényl-3 formamido-2 propane, 35a.

26,3 g (0,097 mole) de (diméthoxy-3,4 phényl)-1 phényl-3 propylamine et 8 g (0,174 mole) d'acide formique à 98 % sont chauffés dans un ballon à col large pendant 3 h à 190°. On obtient 27,4 g (99 %) d'une huile brute directement utilisable pour l'étape suivante.

I.R. (film) : ν NH : 3340 cm^{-1} ; ν C=O : 1740 cm^{-1}

- Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16a.

Ester polyphosphorique (18). 150 g (1,05 mole) d'anhydride phosphorique, 300 cm^3 de chloroforme préalablement séché sur chlorure de calcium et 150 cm^3 d'éther anhydre sont maintenus au reflux pendant 12 h jusqu'à

dissolution complète. Le mélange est ensuite filtré très rapidement sur verre fritté et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un liquide jaune clair. Rendement quantitatif.

- Diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16a.

15,9 g (0,55 mole) d'amide précédent, 50 g d'ester polyphosphorique fraîchement préparé et 250 cm^3 de toluène anhydre sont chauffés au reflux pendant 12 h avec agitation magnétique. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans de l'eau glacée et extrait au toluène pour éliminer l'amide non entré en réaction. La phase aqueuse est ensuite alcalinisée au moyen de lessive de soude jusque pH 9. On extrait au chloroforme. Les solutions organiques sont séchées sur sulfate de sodium, puis évaporées sous pression réduite. On obtient 14 g (89,5 %) d'isoquinoléine : huile jaune foncée.

I.R. (film) : ν C=N = 1625 cm^{-1}

Bromhydrate : à partir de 3,8 g de base, on obtient 2,2 g de sel recristallisé (éthanol 96°) F_T = 185 - 186°.

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe U.V. (tâche bleue fluorescente) ; Rf = 0,73.

Analyse : $C_{18}H_{20}NO_2Br$ (362)

Calc. % :	C 59,72	H 5,57	N 3,87	O 8,84	Br 22,08
Tr. % : :	59,62	5,55	4,06	8,87	21,78

B. Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16b.

- Orthochlorophénylacétate d'éthyle 51 b

120 g (0,74 mole) d'acide orthochlorophénylacétique (voir la préparation, II, B) sont dissous dans 1 l d'éthanol absolu auquel on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique à 36 %. Après évaporation du solvant sous pression réduite et distillation ($E_{0,3}$ = 100 - 102°), on obtient 175 g (Rdt. quantitatif) d'ester correspondant à l'état de liquide incolore; ((19), E_{23} = 134°) .

I.R. : ν C=O : 1710 cm^{-1}

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 cyano-1 (chloro-2' phényl)-3 propanone-2, 31b.

On adopte le même mode opératoire que pour le composé non chloré (voir IV, A) à partir de 100 g (0,56 mole) d'homovératrylamine, 137 g (0,69 mole) d'orthochlorophénylacétate d'éthyle et 37,6 g de sodium dans 400 cm^3 d'éthanol absolu. Après traitement habituel, on obtient 175 g (92 %) d'un composé qui cristallise à la longue. Recristallisé dans l'éthanol à 96°, il fond à 113 - 114° (F_T).

I.R. (film avant cristallisation) :

$\nu C{\equiv}N$ = 2250 cm^{-1} ; $\nu C{=}O$ = 1710 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ;
Révélateur : sulfate de berbérine puis lampe UV (tâche jaune) Rf = 0,8

Analyse : $C_{18}H_{16}NO_3Cl$ (322,5)

Calc. % :	C 65,61	H 4,89	N 4,25	O 14,56	Cl 10,76
Tr. % :	65,64	4,92	4,19	14,36	11,10

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 (chloro-2' phényl)-3 propanone-2, 33b (voir IV, A).

80 g (0,24 mole) de β-cétonitrile sont chauffés pendant 1/2 h au reflux par portions de 20 g, dans 50 cm^3 d'acide sulfurique à 60 %. Après traitement habituel, on obtient 48,9 g de cétone (58,5 %) qui cristallise lentement. Recristallisée dans l'éthanol absolu commercial, elle fond à 72 - 73° (F_T).

I.R. (film avant cristallisation) : $\nu C{=}O$ = 1710 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; révélateur : sulfate de bérbérine puis lampe UV ; Rf = 0,63

Analyse : $C_{17}H_{17}O_3Cl$ (304,5)

Calc. % :	C 66,55	H 5,63	O 15,76	Cl 11,65
Tr. % :	66,93	5,64	15,75	11,61

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 (chloro-2' phényl)-3 amino-2 propane, 34b.

48,9 g (0,16 mole) de propanone substituée précédente sont dissous dans 500 cm^3 d'éthanol absolu ammoniacal (35 g d'ammoniac) et chauffés en autoclave à 80° pendant 8h. sous une pression d'hydrogène de 100 bars en présence de 3 g de nickel Raney. Après traitement habituel, on obtient 43,7 g (90 %) d'amine qui distille à 195 - 196°/0,8 mm.
$n_D^{27,2°} = 1,574$

I.R. (film) : ν NH : 3520 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; révélateur : sulfate de berbérine puis lampe UV (tâche jaune) ; Rf = 0,73
L'amine étant particulièrement carbonatable, l'analyse n'a pu être effectuée.

Picrate : malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons pu isoler le picrate à l'état cristallisé.

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 (chloro-2' phényl)-3 formamido-2 propane 35b.

30 g (0,1 mole) de propylamine substituée et 7 g (0,15 mole) d'acide formique à 98 % sont chauffés pendant 3 h à 180° : on obtient 31,9 g (97,5 %) d'amide, masse sirupeuse, directement utilisable pour l'étape suivante.

I.R. (film) : νNH = 3280 cm^{-1} ; νC=O = 1670 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; révélateur : sulfate de berbérine puis lampe UV (tâche jaune) ; Rf = 0,53

- (Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16b.

15 g (0,045 mole) d'amide brut dans 250 cm^3 de toluène anhydre sont chauffés au reflux pendant 12 h en présence de 75 g d'ester polyphosphorique fraîchement préparé. Après traitement habituel, on obtient 7,2 g d'une huile brune ; Rdt = 51 %.

I.R. (film) : νC=N : 1610 cm^{-1}

Bromhydrate : solide blanc, recristallisé dans l'éthanol à 96°, jusqu'à point de fusion constant : F_T = 182 - 183°.

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (bleu fluorescent) , Rf = 0,79

Analyse : $C_{18}H_{19}NO_2ClBr$ (396,5)

Calc. % :	C 54,52	H 4,83	N 3,53	Cl 8,94	Br 20,15
Tr. % :	54,81	4,83	3,53	9,07	20,05

C. Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16c.

-Para-chlorophénylacétate d'éthyle 51c.

100 g (0,058 mole) d'acide parachlorophénylacétique (voir la préparation II, C) sont chauffés au reflux pendant 24 h dans 1l d'éthanol absolu en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique à 36 %. Après évaporation du solvant, on obtient avec un rendement quantitatif l'ester désiré ; $E_{0,1}$ = 90 - 92°. L'ester cristallise à la longue, F_T = 30 - 31°; ((19), F = 32 - 34° ; E_{760} = 260°).

I.R. : νC=O : 1720 cm^{-1}

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 cyano-1 (chloro-4 phényl)-3 propanone -2, 31c.

Le mode opératoire adopté est le même que pour le dérivé benzylé correspondant. 53 g (0,3 mole) d'homovératronitrile et 73,5 g (0,45 mole) de parachlorophénylacétate d'éthyle sont ajoutés à une solution d'éthanolate de sodium (13,5 g de sodium dans 180 cm^3 d'éthanol absolu). Après reflux et traitement habituel, on extrait à l'éther et on obtient 90 g (92 %) d'un solide blanc qui, recristallisé dans l'alccol absolu fond à 86 - 87° (F_T).

I.R. : ($CHCl_3$) , νC=N : 2210 cm^{-1} ; νC=O : 1740 cm^{-1}

C.C.M. : CH_2Cl_2 + 10 % CH_3OH ; lampe UV ; Rf = 0,55

Analyse : $C_{18}H_{16}NO_3Cl$ (329,5)

Calc. % :	C 65,61	H 4,89	N 4,25	O 14,56	Cl 10,76
Tr. % :	65,61	4,83	4,36	14,61	10,83

- (Diméthoxy-3,4 phényl)-1 (chloro-4 phényl)-3 propanone-2* 33c.

20 g (0,06 mole) de β-cétonitrile et 50 cm^3 d'acide sulfurique à 60 % sont chauffés au bain d'huile, à 140°, pendant 1/2 h. Après extraction on obtient 11,9 g (64,4 %) de cétone qui cristallise en un composé jaune. Recristallisée dans l'éthanol à 96°, elle fond à 54,55° (F_T).

I.R. ($CHCl_3$) ; νC=O : 1705 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; révélateur : sulfate de berbérine, puis lampe UV . Rf = 0,65.

Analyse : $C_{17}H_{17}O_3Cl$ (304,5)

Calc. % :	C 66,55	H 5,63	O 15,76	Cl 11,65
Tr. % :	66,84	5,71	15,89	11,40

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 (chloro-4 phényl)-3 amino-2 propane 34c.

21,8 g (0,71 mole) de propanone substituée sont dissous dans 300 cm^3 d'éthanol absolu saturé d'ammoniac. On ajoute 2 g de Nickel Raney et l'on hydrogène sous une pression de 100 bars, à 80°, pendant 8 h. Après traitement habituel, on obtient 14,8 g (67,5 %) d'amine qui cristallise à la longue en un solide incolore. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol à 96° ; F_T =59 - 60°.

I.R. (film avant cristallisation) : νNH / 3360 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV . Rf = 0,77

Analyse : $C_{17}H_{20}NO_2Cl$ (305,5)

Calc. % :	C 66,83	H 6,60	N 4,58	O 10,47	Cl 11,61
Tr. % :	66,64	6,45	4,52	10,40	11,72

- (Diméthoxy-3',4' phényl)-1 (chloro-4' phényl)-3 formamido-2 propane 35c.

10 g (0,032 mole) d'amine sont chauffés à 180° pendant 3 h avec 1,5 g (0,032 mole) d'acide formique à 98 %. Après refroidissement, on obtient une huile brunâtre qui cristallise par addition d'éther ; 8,8 g (80 %).

* voir remarque IV, A

Recristallisé dans l'éthanol absolu commercial, l'amide fond à 110 - 111° (F_T).

I.R. ($CHCl_3$) : νNH : 3280 cm^{-1} ; νC=O = 1670 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (tâche jaune) Rf = 0,75

Analyse : $C_{18}H_{20}NO_3Cl$ (333,5)

	C	H	N	O	Cl
Calc. % :	64,82	6,15	4,20	14,39	10,63
Tr. % :	64,82	6,14	4,25	14,40	10,60

- Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16c.

5 g (0,015 mole) d'amide et 25 g d'ester polyphosphorique fraîchement préparé dans 80 cm^3 de toluène anhydre sont chauffés au reflux 12 h. Après traitement habituel et extraction au chlorure de méthylène, on obtient 4,4 g (93 %) de base cristallisée jaune clair. Après recristallisation dans l'éthanol à 96° , la base fond à 143 - 144° (F_T)

I.R. ($CHCl_3$) : νC=N : 1640 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (tâche bleue fluorescente) Rf = 0,75

Analyse : $C_{18}H_{18}NO_2Cl$ (315,5)

	C	H	N	O	Cl
Calc. % :	68,52	5,75	4,44	10,15	11,24
Tr. % :	68,71	5,77	4,31	10,27	11,39

Bromhydrate : composé jaune clair. Après recristallisation dans l'éthanol à 96°, F_T = 188 - 189°.

Analyse : $C_{18}H_{19}NO_2ClBr$ (396,5)

	C	H	N	O	Cl	Br
Calc. % :	54,52	4,83	3,53	8,07	8,94	20,15
Tr. % :	54,26	4,79	3,61	8,00	9,20	20,19

D. Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16d.

- Homovératrate de Plomb, préparé selon (20)

60 g (0,3 mole) d'acide homovératrique et 99,5 g (0,3 mole) d'acétate de plomb II sont dissous dans 300 cm^3 d'ammoniaque. Après dissolution

complète, l'homovératrate de plomb ne tarde pas à précipiter. Celui-ci filtré et rincé à l'alcool, fond à 300° (F_T) et est utilisé tel quel pour la synthèse suivante ; 103 g ; Rdt : 56 %.

- bis (diméthoxy-3',4' phényl)-1,3 propanone-2, 33d.

D'après (20), par pyrolyse selon Piria.
103 g (0,17 mole) d'homovératrate de plomb sont chauffés, au bain métallique à 280° sous pression réduite par une trompe à eau, jusqu'à ce que la masse réactionnelle soit entièrement liquide (3/4 h environ). On laisse refroidir et on ajoute 300 cm^3 d'acide formique à 98 %. Le bioxyde de plomb qui se dépose est essoré et lavé au benzène. Le filtrat est extrait plusieurs fois avec ce même solvant. Les phases benzéniques sont lavées à l'eau puis avec une solution de soude à 10 % et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. Séchées sur sulfate de sodium puis évaporées sous pression réduite, elles donnent 15,8 g (27,8 %) d'une huile rougeâtre, qui distille très difficilement en une huile jaune claire à 230 - 232° / 0,5 mm. Celle-ci cristallise à la longue. Recristallisée dans de l'alcool, la cétone fond à 97 - 98° (F_T).

I.R. ($CHCl_3$) : $\nu C=O$: 1720 cm^{-1}

C.C.M. 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (tâche jaune). Rf = 0,74

Analyse : $C_{19}H_{22}O_5$ (330)

Calc. %	:	C 69,15	H 6,72	O 24,24
Tr. %	:	69,30	6,75	24,18

- Bis-(diméthoxy-3',4' phényl)-1,3 amino-2 propane, 34d.

15,8 g (0,048 mole) de la dibenzylcétone substituée, dissous dans 300 cm^3 d'éthanol absolu renfermant 38,9 g d'ammoniac, sont chauffés à 80° sous 100 bars d'hydrogène, un autoclave pendant 8 h, en présence de 1 g de Nickel Raney. Après traitement habituel, on obtient 14,2 g (90 %) d'amine qui distille à 230 - 231° / 0,4 mm. $n_D^{21°}$ = 1,573

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (tache bleue). Rf = 0,79

Picrate : après recristallisation dans l'éthanol à 96°, fond à 177 - 178°.

Analyse : $C_{25}H_{26}N_4O_{11} + 0,5\ H_2O$ (567)

Calc. %	:	C 52,95	H 4,80	N 9,88	O 32,45
Tr. %	:	52,75	5;19	9,73	32,10

- Bis-(diméthoxy-3',4' phényl)-1,3 formamido-2 propane, 35d.

13,2 g (0,04 mole) de bis-(diméthoxy-3',4' phényl) propylamine sont chauffés pendant 3 h à 180° avec 2 g (0,04 mole) d'acide formique à 98 %. On obtient 13,4 g (93,5 %) d'amide : huile jaune difficilement distillable ; $E_{0,4}$ = 215 - 225°. L'huile obtenue cristallise en un solide blanc lorsqu'on ajoute de l'éther. Ce solide, recristallisé dans l'éthanol absolu commercial, fond à 113-114° (F_T)

I.R. ($CHCl_3$) : νNH : 3420 cm^{-1}, νC=O : 1675 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV Rf = 0,48

Analyse : $C_{20}H_{25}NO_5$ (359)

Calc. %	:	C 66,91	H 7,02	N 3,90	O 22,28
Tr. %	:	66,96	6,82	3,71	22,12

- Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' phényl)-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16d.

6 g (0,017 mole) de l'amide précédent dissous dans 125 cm^3 de toluène anhydre sont chauffés au reflux pendant 12 h en présence de 30 g d'ester polyphosphorique fraîchement préparé. Après traitement habituel et extraction au benzène, on obtient 3,5 g (61 %) d'isoquinoléine : huile brune indistillable.

I.R. (film) : νC=N : 1610 cm^{-1}

Bromhydrate : après recristallisation dans l'éthanol à 96°, il fond à 272 - 273° (F_T), composé blanc.

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (tâche bleue) Rf = 0,4

Analyse : $C_{20}H_{24}NO_4Br$ (422,5)

Calc. %	:	C 56,92	H 5,73	N 3,31	O 15,15	Br 18,91
Tr. %	:	57,28	5,91	3,43	15,06	18,89

E. Diméthoxy-6,7 méthyl-1 orthochlorobenzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16e.

- N-acétyl-1(diméthoxy-3,4 phényl)-3 orthochlorobenzyl-2 propylamine.

5 g (0,016 mole) de (diméthoxy-3',4' phényl)-1 (chloro-2' phényl)-3 amino-2 propane (voir IV,B) sont dissous dans 200 cm^3 d'éther anhydre contenant 0,3 cm^3 de pyridine anhydre. 1,28 g (0,016 mole) de chlorure d'acétyle dans 500 cm^3 d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte en 1 h. On maintient l'agitation et abandonne le mélange réactionnel pendant 1 h à température ambiante. On verse ensuite dans de l'eau et extrait au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. Elles fournissent 4,4 g (75 %) d'amide ; huile jaune directement utilisable à l'état brut.

I.R. (film) : νNH : 3250 cm^{-1} ; $\nu C=O$: 1720 cm^{-1}

- Diméthoxy-6,7 méthyl-1 orthochlorobenzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16e.

3,4 g (0,01 mole) d'amide brut précédent sont dissous dans 50 cm^3 de toluène anhydre et chauffés à reflux pendant 12 h en présence de 15 g d'ester polyphosphorique fraîchement préparé. Après traitement habituel on obtient 0,8 g (19,6 %)d'une huile jaune foncé.

Bromhydrate : on obtient un composé jaune clair qui fond à 196 - 197° (F_T) après recristallisation dans l'éthanol à 96°.

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (tâche bleue fluorescente). Rf = 0,45

Analyse : $C_{19}H_{21}NO_2ClBr$ (410,5)

	C	H	N	Br	Cl
Calc. % :	55,59	5,19	3,41	19,47	8,64
Tr. % :	55,59	5,38	3,61	19,40	8,71

V. Diméthoxy-6,7 benzyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines 17.

A. Diméthoxy-6,7 benzyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 17a.

Une solution de 3 g (0,0107 mole) de diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16a dans 100 cm^3 de méthanol absolu commercial est ajoutée à 0,4 g (0,107 mole) de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel, agité, est abandonné pendant 24 h à température ambiante. On verse la solution dans l'eau et extrait au chloroforme. On obtient 2,7 g (89 %) d'une huile jaune.

I.R. (film) : νNH : 3460 cm^{-1}

Bromhydrate : solide blanc, qui, après recristallisation dans l'éthanol, fond à 159 - 160° (F_T)

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV (tâche jaune). Rf = 0,73

Analyse : $C_{18}H_{22}NO_2Br + 0,5\ H_2O$ (373)

Calc. % :	C 57,96	H 6,22	N 3,76	O 10,73	Br 21,43
Tr. % :	58,08	6,17	3,67	10,36	21,24

B. Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 17b.

5,5 g (0,0175 mole) de diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16b dissous dans 150 cm^3 de méthanol absolu sont ajoutés à 0,66 g (0,0175 mole) de borohydrure de sodium et laissés avec agitation magnétique pendant 24 h à température ambiante. Après traitement habituel, on obtient 4,2 g (76 %) d'un composé blanc cristallisé. Celui-ci, recristallisé dans l'éthanol à 96 % fond à 133 - 134° (F_T)

I.R. ($CHCl_3$) : νNH : 3300 cm^{-1}

Analyse : $C_{18}H_{20}NO_2Cl$ (317,5)

Calc. % :	C 68,09	H 6,35	N 4,41	O 10,07	Cl 11,17
Tr. % :	68,22	6,30	4,42	10,27	11,43

Bromhydrate : solide blanc. Après recristallisation dans l'éthanol, il fond à 222 - 225° (F_T)

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV : (tâche jaune). Rf = 0,6

Analyse : $C_{18}H_{21}NO_2ClBr$ (398,5)

Calc. % :	C 54,25	H 5,31	N 3,51	Cl 8,90	Br 20,05
Tr. % :	54,63	5,60	3,30	8,75	19,81

C. Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 17c.

7g (0,022 mole) de diméthoxy-6,7 benzyl-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16c, dissous dans 150 cm^3 de méthanol absolu sont ajoutés à 0,84 g (0,022 mole) de borohydrure de sodium et la solution est abandonnée avec agitation pendant 24 h à la température du laboratoire. Après traitement habituel, on obtient 6 g (85 %) d'un solide blanc qui fond après recristallisation dans l'éthanol absolu à 154 - 155° (F_T).

I.R. ($CHCl_3$) : νNH : 3320 cm^{-1}

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV ; Rf = 0,3

Analyse : $C_{18}H_{20}NO_2Cl$ (317,5)

Calc. % :	C 68,08	H 6,35	N 4,41	O 10,08	Cl 11,17
Tr. % :	67,96	6,22	4,36	9,94	11,17

Bromhydrate : composé blanc recristallisé dans l'éthanol à 96°, F_T = 255 - 156°.

Analyse : $C_{18}H_{21}NO_2ClBr$ (398,5)

Calc. % :	C 54,25	H 5,31	N 3,51	O 8,03	Cl 8,90	Br 20,05
Tr. % :	54,39 ?	5,26	3,67	7,81	8,89	20,15

D. Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-3 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine 17d.

1,5 g (0,003 mole) de diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-3 dihydro-3,4 isoquinoléine 16d dissous dans 50 cm^3 de méthanol absolu sont versés sur 0,11 g (0,003 mole) de borohydrure de sodium et abandonnés avec agitation magnétique pendant 24 h à température ambiante. Après traitement habituel et extraction au chlorure de méthylène., on obtient une huile brune ; 1,5 g (rendement quantitatif).

I.R. (film) : νNH : 3320 cm^{-1}

Bromhydrate : solide blanc, recristallisé dans l'isopropanol, fond à 275 - 276° (F_T) .

C.C.M. : 10 % CH_3OH dans CH_2Cl_2 ; lampe UV ; Rf = 0,3.

Analyse : $C_{20}H_{26}NO_4Br$ (424)

Calc. % :	C 56,58	H 6,17	N 3,30	Br 18,83
Tr. % :	56,75	6,17	3,05	18,83

VI. Diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléines 19.

- (Diméthoxy-3,4 benzyl) aminoacétal diéthylique 38.

Selon BOBITT (21). A partir de 33,2 g (0,2 mole) d'aldéhyde vératrique et de 26,6 g (0,2 mole) d'aminoacétal diéthylique dans 150 cm^3 d'éthanol absolu commercial. Après hydrogénation (1/2 h environ) à température ambiante et sous 1,7 atmosphères, en présence de 2 g d'oxyde de platine d'Adams préalablement réduit dans 50 cm^3 d'éthanol agsolu commercial, on obtient, le solvant étant évaporé sous pression réduite, 59,8 g d'acétal. Le produit brut est pratiquement pur et il n'y a aucun inconvénient à l'utiliser tel quel pour les synthèses ultérieures. Après distillation à 130 - 131° / mn, 59, 5 g (99,5 %) en composé ; $n_D^{23°} = 1,506_8$

Analyse : $C_{15}H_{25}O_4N$ (283)

Calc. % :	C 63,66	H 8,90	N 4,95	O 22,61
Tr. % :	63,49	8,94	4,92	22,58

I.R. (film) ; νNH libre : 3510 cm^{-1} ; νNH lié : 3280 cm^{-1} ; νCH : 2860 cm^{-1}

A. Diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléine 19a.

On a suivi le mode opératoire indiqué par BOBITT, WINTER et KIELY (21) pour l'hydroxy-6 méthoxy-7 benzyl-4 isoquinoléine. A partir de 33,2 g (0,2 mole) d'aldéhyde vératrique, de 26,6 g (0,2 mole) d'aminoacétal diéthylique, on obtient le diméthoxy-3,4 benzylaminoacétal diéthylique

hydrogénation sur 2 g d'oxyde de platine d'Adams préalablement réduit, et sous une pression d'hydrogène de départ de 1,7 atmosphères. La base obtenue est ensuite condensée en milieu acide avec 42,4 g (0,4 mole) de benzaldéhyde.

Le traitement du mélange réactionnel s'effectue selon ces auteurs, mais, après alcalinisation de la phase chlorhydrique, la base isoquinoléique n'ayant pas précipité, nous avons extrait au chloroforme. Les phases chloroformiques sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous pression réduite. On obtient 56,8 g de base brute, huile brunâtre indistillable.

Afin d'enregistrer son spectre de RMN, nous avons régénéré la base à partir d'un échantillon de son bromhydrate.

200 mg de bromhydrate sont ajoutés à une solution vivement agitée de soude à 10 %. La base précipite. On extrait à l'éther, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche les phases éthérées sur sulfate de sodium, puis évapore au bain-marie (vide à la fin). On obtient une huile jaune clair qui cristallise en un composé blanc. F_T = 94 - 95°.

C.C.M. : chlorure de méthylène + 10 % de méthanol ; tâche jaune. Rf = 0,8

Analyse : $C_{18}H_{17}O_2N$ (279).

Calc. % :	C 77,48	H 6,14	N 5,02	O 11,47
Tr. % :	77,42	6,24	5,09	11,44

I.R. ($CHCl_3$) $\nu C{=}N$: 1625 cm^{-1} ; νCH : 2970 cm^{-1}

R.M.N. ($CDCl_3$) 3,84 et 3,98 ppm (2 singulets, 3H, 3H, $2OCH_3$) ; 4,32 ppm (1 singulet, 2H, CH_2 benzylique) ; 7,08 (1 singulet, 1H) ; 7,23 (1 singulet, 5H + 1H) ; 8,3 (1 singulet, 1H) ; 8,96 ppm (1 singulet, 1H) (au total 9 protons aromatiques et hétérocycliques).

Dérivés.

a) Bromhydrate : 15 g de base brute sont dissous dans 15 cm^3 d'alcool à 96°. On ajoute 20 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 % ; le sel se prend immédiatement en masse. Poids : 10,9 g ; F_T = 195°. On recristallise dans l'éthanol jusqu'à point de fusion constant F_T = 197 - 198°. Après

séchage au pistolet pour l'analyse , F_T = 199 - 200°.

C.C.M. , chlorure de méthylène + 10 % de méthanol (tâche jaune) Rf = 0,8.

Analyse : $C_{18}H_{18}O_2NBr$ (360)

Calc. % :	C 60,05	H 5,04	N 3,89	Br 22,20
Tr. % :	59,76	4,82	4,06	22,36

U.V. (Cary) (méthanol) λ_{max} = 245 nm, ϵ = 49750 ; 310 nm, ϵ = 7500 ; 325 nm, ϵ = 6000.

b) Picrate : 0,5 g de base brute et 0,5 g d'acide picrique pur dans le minimum d'éthanol pour donner une solution limpide à chaud. Cristaux jaunes obtenus par lent refroidissement ; lavés à l'éther, (F_T = 177 - 178°) puis recristallisés dans un mélange à 50 % d'éthanol et d'eau ; (F_T = 177 - 178°).

Analyse : $C_{24}H_{20}O_9N_4$ (508)

Calc. % :	C 56,72	H 3,97	N 11,03	O 28,34
Tr. % :	57,00	4,00	10,76	28,14

c) Iodométhylate: 10 g de base brute (0,035 mole) et 49 g (21,6 cm^3) d'iodure de méthyle (0,35 mole) dans 85 cm^3 d'éthanol absolu sont chauffés 5 mn au bain-marie. On laisse refroidir, porte au réfrigérateur, essore les cristaux formés et les recristallise dans l'alcool à 96° jusqu'à point de fusion constant. F_T = 231 - 232°. 3 g.

Analyse : $C_{19}H_{20}O_2NI$ (421)

Calc. % :	C 54,20	H 4,79	N 3,33
Tr. % :	54,21	4,76	3,30

B. Diméthoxy-6,7 orthochlorobenzyl-4 isoquinoléine, 19 b.

En suivant le même mode opératoire que précédemment. A partir de 30 g (0,18 mole) d'aldéhyde vératrique, de 24 g (0,18 mole) d'amino-acétal diéthylique et de 50,6 g (0,36 mole) d'orthochlorobenzaldéhyde, on obtient 52,3 g de base huileuse.

I.R. (film) : νC=N : 1612 cm^{-1} ; νCH : 2930 cm^{-1}.

Dérivés.

a) Bromhydrate : 10 g de base brute dissous dans le minimum d'alcool à 96°. On ajoute 15 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. Un composé blanc précipite que l'on recristallise dans l'éthanol jusqu'à fusion constante F_T = 199 - 200°.

C.C.M. , (chlorure de méthylène + 6 % de méthanol) ; lampe UV , Rf = 0,68

Analyse : $C_{18}H_{17}O_2NClBr$ (394,5)

Calc. % :	C 54,78	H 4,35	N 3,56	Br 20,25	Cl 8,98	O 8,11
Tr. % :	54,33	4,27	3,79	20,04	8,55	8,33

U.V. (Lérès) (méthanol) λ_{max} = 242 nm, ϵ = 51332 ; 297 nm, ϵ = 7232 ; 317 nm, ϵ7397 ; 329 nm, ϵ = 6904.

b) Picrate . Par la méthode indiquée précédemment, F_T = 199° après recristallisations dans le mélange à 50 % d'éthanol et d'eau, jusqu'à fusion constante.

Analyse : $C_{24}H_{19}O_9N_4Cl$ (542,5)

Calc. % :	C 53,13	H 3,53	N 10,31	Cl 6,53	O 26,55
Tr. % :	53,53	3,67	9,90	6,55	26,28

C. Diméthoxy-6,7 parachlorobenzyl-4 isoquinoléine 19c.

En adoptant le même mode opératoire que précédemment. A partir de 29,1 g (0,175 mole) d'aldéhyde vératrique, de 26,6 g (0,175 mole) d'aminoacétal diéthylique et de 49 g (0,35 mole) de parachlorobenzaldéhyde. Après l'addition d'eau, un précipité abondant de chlorhydrate se dépose. On essore sur buchner et rince abondamment à l'éther. Le chlorhydrate, gommeux et visqueux tout à la fois, ne peut être recristallisé. La phase aqueuse et le précipité de chlorhydrate sont alcalinisés par de l'ammoniaque jusqu'à pH 8. On extrait au chloroforme, lave à l'eau jusqu'a neutralité, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous pression réduite.On obtient 61,2 g de base isoquinoléique brute.

I.R. (CCl_4) νC=N : 1615 cm^{-1} ; νCH : 2940 cm^{-1} .

Dérivés

a) Bromhydrate. A 10 g de base brute dans le minimum d'éthanol à 96°, on ajoute 15 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. On obtient 3,6 g de bromhydrate que l'on recristallise dans l'éthanol jusqu'à point de fusion constant. F_T = 204 - 205°.

C.C.M. , chlorure de méthylène + 6 % de méthanol, tâche jaune ; Rf = 0,72

Analyse : $C_{18}H_{17}O_2NClBr + 0,5\ H_2O$ (403,5)

Calc. % :	C 53,58	H 4,50	N 3,47	O 10,07
Tr. % :	53,82	4,64	3,54	10,11

U.V. (Lérès) (méthanol) λ_{max} = 244 nm, ε = 52854 ; 313 nm, ε = 9369 ; 327 nm, ε = 8547

b) Picrate. Méthode habituelle. Après recristallisation dans le mélange à 50 % d'éthanol et d'eau, F_T = 209 - 210°.

Analyse : $C_{29}H_{19}O_9N_4Cl$ (542,5)

Calc. % :	C 53,13	H 3,53	N 10,33	Cl 6,53	O 26,55
Tr. % :	53,47	3,60	10,11	6,49	26,58

D. Diméthoxy-6,7 (diméthoxy-3',4' benzyl)-4 isoquinoléine, 19d.

On a suivi le mode opératoire indiqué pour la diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléine. A partir de 33,2 g (0,2 mole) de vératraldéhyde, de 26,6 g (0,2 mole) d'aminoacétal diéthylique et de 46,4 g (0,4 mole), on obtient 56 g de base brute , huile brune indistillable.

I.R. (film) : ν C=N : 1665 cm^{-1} ; νCH : 2900 cm^{-1}

Dérivés :

a) Picrate : Plusieurs tentatives ont été infructueuses.

b) Iodométhylate. On abandonne pendant 1 h à température ambiante 14,4 g (0,42 mole) de base et 91 g (0,64 mole) (33 cm^3) d'iodure de méthyle dans 300 cm^3 d'acétonitrile, puis on chauffe 1/2 h à reflux. Après concentration sous vide au tiers de son volume, la solution laisse déposer 7,3 g

d'iodométhylate, cristaux jaune clair que l'on recristallise dans l'acétonitrile. F_T = 237 - 238°.

C.C.M., (chlorure de méthylène + 6 % de méthanol) ; Rf = 0,56

Analyse : $C_{21}H_{24}O_4NI$ (481)

Calc. % :	C 52,43	H 5,03	N 2,91	I 26,29	O 13,31
Tr. % :	52,61	5,23	3,25	25,83	13,56

U.V. (Lérès) (méthanol) λ_{max} = 258 nm, ε = 54112 ; 316 nm, ε = 12985

c) Bromhydrate* : solide jaune, recristallisé dans l'éthanol à 96° F_T = 201 - 202°.

Analyse : $C_{20}H_{22}O_4NBr$ (420,32)

Calc. % :	C 57,15	H 5,28	N 3,34	Br 19,01
Tr. % :	56,91	5,51	3,20	18,94

E. Diméthoxy-6,7 méthyl-1 orthochlorobenzyl-4 isoquinoléine, 19e

- Acétovératrone, selon (22). Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant ascendant, d'une ampoule à brome et d'un agitateur mécanique, on introduit 50 g (0,3 mole) d'acétovanillone, 31,8 g (0,3 mole) de carbonate de sodium sec et 450 cm^3 d'acétone pure. On introduit peu à peu 66,5 g (0,53 mole : 50 cm^3) de sulfate diméthylique. Après addition, on chauffe pendant 3 h à reflux. Après refroidissement; on porte à pH 9-10 par addition de carbonate de sodium. On extrait au chloroforme, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de sodium anhydre, évapore sous vide. Après distillation du résidu, on obtient 26,4 g (49 %) d'acétovératrone, $E_{0,9}$ = 124°. La cétone cristallise peu à peu, F_T = 48 - 49° (litt. 23), F = 49 - 51°.

I.R. (film) (avant cristallisation), $\nu C{=}O$: 1665 cm^{-1}.

- Diméthoxy-6,7 méthyl-1 orthochlorobenzyl-4 isoquinoléine 19e.

Par le même mode opératoire que précédemment. A partir de 24 g (0,133 mole) d'acétovératrone, de 17,7 g (0,133 mole) d'aminoacétal diéthylique et de 36,5 g (0,26 mole) d'orthochlorobenzaldéhyde, on obtient après

---

* éffectué par M.P. BOUVIER que nous remercions.

traitement 6,1 g d'isoquinoléine, solide beige. Après lavage à l'éther anhydre, F_T = 128°.

- Bromhydrate. A 10,4 g de base brute dissoute dans le minimum d'isopropanol, on ajoute 20 cm^3 d'acide bromhydrique à 40 %. On précipite le bromhydrate par addition d'éther anhydre. On recristallise jusqu'à point de fusion constant dans l'isopropanol anhydre.
F_T = 198 - 199°.

C.C.M., Rf = 0,50 (chlorure de méthylène + 6 % de méthanol), tâche jaune.

Analyse : $C_{19}H_{19}O_2NClBr$ (409)

Calc. % :	C 55,79	H 4,68	N 3,42	Cl 8,67	Br 19,54
Tr. % :	55,78	4,79	3,55	8,83	19,41

U.V. (Lérès) (méthanol) ν_{max} = 244 nm , ϵ = 53042 ; 296 nm, ϵ = 17382 ; 313 nm , ϵ = 19427 ; 327 nm , ϵ = 18405.

- Picrate : En solution éthanolique, lavé à l'éther, puis recristallisé dans un mélange à 50 % d'éthanol et d'eau jusqu'au point de fusion constant. F_T = 214 - 215°.

Analyse : $C_{25}H_{21}O_9N_4Cl$ (557)

Calc. % :	C 53,90	H 3,80	O 25,81	N 10,06	Cl 6,37
Tr. % :	53,84	3,82	25,45	10,01	6,28

R. M. N. δ (p.p.m.)

	H_3	H_4	H_5	H_8	CH_2	Arom.	CH_3O en 6 et 7
11a	8,27	7,38	7,00	7,45	4,53	7,3	3,93 - 3,80
11b	8,29	7,40	7,07	7,40	4,60	7,3	4,03 - 3,93
11c	8,46	7,36	7,10	7,30	4,63	7,0	3,93 - 3,83
1	8,41	7,32	6,84	7,10	4,56	2' 5' 6'	4,00 ; 3,92
						7,36 6,85 6,88	3,83 ; 3,79

Diméthoxy-6,7 benzyl-1 isoquinoléines

	H_5	H_8	Arom	CH_3O en 6 et 7	CH_3
12a	6,60	5,90	7,10	3,84 - 3,46	2,53
12b	6,53	5,90	7,03	3,83 - 3,50	2,56
12 c	6,45	5,96	7,06	3,76 - 3,56	,40
12d	6,50	6,00	7,20	3,83 - 3,80 3,76 - 3,36	2,50

Diméthoxy-6,7 méthyl-2 benzyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléines

	H_1	H_3	CH_2	Arom	CH_3O en 6 et 7
19a	9,58	8,90	4,32	7,23	3,90 - 3,85
19b	9,13	8,40	4,46	7,30	4,06 - 3,93
19c	9,16	8,43	4,30	7,30	3,99 - 3,86
19d	8,90	8,43	4,2	MASSIF	3,96 - 3,83 3,76 - 3,70

Diméthoxy-6,7 benzyl-4 isoquinoléines

R E F E R E N C E S

(1) J.P. GAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 657.

(2) D.E. WORRALL, Organic Syntheses, vol. 9, p. 67. , J. Wiley and Sons, New York, 1929.

(3) K. ROSENMUND, Ber., 1910, 43, 3412.

(4) C. MANNICH et O. WALTHER, Arch. der Pharm., 1927, (8) 265, 1.

(5) A. BISCHLER et B. NAPIERALSKY, Ber., 1893, 26, 1903.

(6) C. VIEL, R. DORME et P. RUMPF, Bull. Soc. Chim., 1966, p. 1956.

(7) J.R. GOVINDACHARI et K. NAGARAJAN, Proc. Indian. Acad. Sci., 1955, 42A, 136.; Chem. Abstr., 1956, 50, 7804 g, 7805 a.

(8) G. TSATSAS, Ann. Pharm. franc., 1952, 10, 61.

(9) M. WHALEY et N. ROBINSON, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2008.

(10) L.R. CERECEDO et C.P. SHERWIN, J. Biol. Chem. , 1923 - 1924,58,220.

(11) H. MEHNER, J. Prakt. Chem., 1900, 61, 187.

(12) F. STRAUSS, Ann., 1912, 393, 317.

(13) R.L. SHRINER, R.C. FUSON et D.Y. CURTIN, The systematic Identification of organic compounds, J. WHILEY and Sons, Inc, New York, 1957, p. 229.

(14) K. KINDLER et W. PESCHKE, Substances Naturelles de Synthèse, vol. 5, p. 35.

(15) Dictionary of organic compounds, vol. 4, p. 2004, Eyre and Spottiswood, Publishers Ltd, E. et F.N. SPON LTd.

(16) S.B. COAN et E.I. BECKER, Org. Synth., 35, 30.

(17) G. GRETHE, H.L. LEE, M. VOKOKOVIA, et A. BROSSI, J. Org. Chem., 33, n° 2, 68, 491.

(18) W. POLLMANN et G. SHRAMM, Biochem. Biophys. Acta, 1964, 80, 1.

(19) BELSTEIN, 9, 448 ; I 178 ; II 306.

(20) S. SUGASAWA, K. KAKEMI et H. KAZUMI, Ber., 1940, 73, 782.

(21) J.M. BOBBITT, . . D.P. WINTER et J.M. KIELY, J. Org. Chem., 1965, 30, 2459.

(22) J.M. ARNAUD, R. DORME, P. HAMPE et C. VIEL, Bull. Soc. Bot. Fr., 1966, 113, 105.

(23) W. PLOEG, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1926, 45, 324.

(24) R. VON WALTHER et A. WETZLICH, J. Prakt. Chem., 1900, 61, 187.

(25) A.M. ANTHONY-BARBIER, J. Rech. C.N.R.S., 1955, 32, 319.

==========

ERRATUM

page 3, ligne 5 : lire QUEVAUVILLER et non QUEVAUVILLIER

page 7, ligne 9 : lire phényl-3 et non phénol-3

page 11, ligne 3 : lire cholinergiques et non chlolinergiques

page 13, ligne 2 : lire avions étudiées et non avions étudiés

page 13, ligne 3 : lire prêtaient et non prétaient

page 13, ligne 11 : lire anesthési- et non anesthéni-

page 13, ligne 21 : lire diméthoxy-6,7 et non diméthoxyl-6,7

page 13, ligne 27 : lire analgésiques et non analgénsiques

page 13, ligne 30 : lire laudanosine et non landanosine

page 14, ligne 3 : lire " "

page 18, ligne 17 : lire diméthoxy et non diméthosy

page 21, ligne 14 : lire 22 et non 5

page 22, ligne 1 : lire nitrostyrène et non nitostyrène

page 23, ligne 5 : lire β-méthoxyéthylamine (o-

page 25, ligne 18 : lire immonium et non ammonium

page 26, ligne 1 : lire IV et non III

page 27, ligne 28 : lire benzyléthylamines et non benzyléthylamine

page 27, ligne 29 : lire 34 et non 20

page 30, ligne 9 : lire est et non et

page 32, ligne 32 : lire devant et non devrant

page 33, ligne 18 : lire Dans la réaction et non dans la réaction

page 33, ligne 24 : lire benzylamino et non bezylamino

page 39, ligne 15 : lire portée et non protée

page 39, ligne 20 : lire LITCHFIELD et non LICHFIELD

page 40, ligne 20 : lire intrapéritonéale et non intrapéritoniale

page 40, ligne 28 : lire nom commercial et non non commercial

page 41, ligne 22 : lire benzyl-1 et non benzyl-3

page 42, ligne 10 : lire motilité et non motivité

Chap. IV, Etude Pharmacologique, Tableau I
première colonne : lire 11a, CH_3SO_3H et non
11a, CH_3SO_SH

Tableau III, Action sur le S.N.C.
lire durée moyenne de sommeil en mn

page 46, ligne 1 : lire motilité et non mobilité

page 46, ligne 3 : lire antispasmodique et non antispamodique

page 46, lignes 19 et 20 : lire l'activité antispamodique et non
l'activité des actions antispasmodiques

page 48, ligne 1 : lire anisotropie et non anizotropie

page 95, ligne 18 : lire 130-131°/0,1 mm

P U B L I C A T I O N

- Recherches en série isoquinoléique. IX Synthèses et propriétés de nouvelles diméthoxy-6,7 isoquinoléines. V Dérivés benzylés substitués en position-2 et en position -4.
E. PRUDHOMMEAUX, C. VIEL, B. DELBARRE. , Chimie Thérapeutique, 1971,6, 358 - 366.

C O M M U N I C A T I O N S

- Nouvelles benzyl-isoquinoléines à activité antispasmodique et sympathicolytique.
E. PRUDHOMMEAUX, C. VIEL et B. DELBARRE., Cinquièmes Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Grenoble, 18 septembre 1969.

- Nouveaux analogues structuraux de la papavérine : benzyl-3 diméthoxy-6,7 isoquinoléines di- et tétrahydrogénées.
E. PRUDHOMMEAUX, G. ERNOUF, O. FOUSSARD-BLANPIN et C. VIEL, Neuvièmes Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Tours, 7 juillet 1973.

- Exposé à la Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, E. PRUDHOMMEAUX, le 15 décembre 1971.

B R E V E T S I N T E R N A T I O N A U X

- Benzyl-4 isoquinoléines : nouveaux médicaments à base de dérivés de l'isoquinoléine et nouvelles isoquinoléines substituées.
C. VIEL, E. PRUDHOMMEAUX, B. DELBARRE et P. BOUVIER.

- N-benzyltétrahydro- 1,2,3,4 isoquinoléines : nouveaux médicaments notamment sympathicolytiques, à base de dérivés l'isoquinoléine et nouvelles isoquinoléines substituées.